Aus der Neurologischen Poliklinik der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Rob. Bing

Die Bedeutung der Blut-Liquorschranke für die Klinische Neurologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
Ricardo Amstein, med. pract.
aus Basel

1938 - Akzidenzdruckerei der National-Zeitung, Basel

Aus der Neurologischen Poliklinik der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Rob. Bing

Die Bedeutung der Blut-Liquorschranke für die Klinische Neurologie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
Ricardo Amstein, med. pract.
aus Basel

1938 - Akzidenzdruckerei der National-Zeitung, Basel

Genehmigt von der Med. Fakultät Basel

Auf Antrag von Prof. R. Bing

Tag der Promotion: 19. Mai 1938

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A. Allgemeiner Teil.

I. Liquorproduktion.

Obwohl über die Ernährung und den Stoffwechsel des Zentralnervensystems (ZNS) bei Mensch und Tier schon lange weitgehende Untersuchungen angestellt und bereits sehr viele Ergebnisse dabei zutage gefördert worden sind, hat man doch bis in die jüngste Zeit über Wege und Regulation des Stoffzutritts zum Gehirn und Rückenmark keine sichern Kenntnisse gehabt. Insbesondere war man sich auch über die Rolle des Liquors ganz im unklaren.

Seit *Cathelin* spricht man von einer Liquorzirkulation. Als Entstehungsart der Cerebrospinalflüssigkeit gilt seit Jahrhunderten schon der Plexus chorioideus. Die Produktion aus dem Adergeflecht ist von *Cushing* und *Magnus* erstmals direkt beobachtet und durch *Dandys* Versuche (1919) einwandfrei bewiesen worden.

Im Tierversuch gelang es ihm durch Verlegung der Ventrikel Hydrocephalus, umgekehrt durch Verödung der Plexus chorioidei ein Versiegen der Liquorproduktion zu erzielen.

Durch eine Reihe weiterer Untersuchungen, die wir später kurz kennen lernen werden, ist dieser Entstehungsort gesichert. Daneben kommt auch eine Entstehung aus den Meningealgefässen in Betracht, allerdings ist dieser Entstehungsmechanismus nur in pathologischen Verhältnissen von Bedeutung. Bei künstlicher oder durch Entzündung entstandener Abtrennung eines Sackes im Rückenmarksraum entsteht wohl auch eine liquorähnliche Flüssigkeit *(Cestan, Riser* et *Laborde),* die jedoch qualitativ wesentlich von der normalen Zusammensetzung des Liquors abweicht. Auch die Farbstoffversuche, die von einem andern Durchtrittsort als dem Plexus sprechen, sind — wie *Kafka* kritisiert — kein Beweis für eine meningeale Entstehung, da der Farbstoff erst nach Ueberschreitung einer gewissen Konzentration im Blute übertritt. *Bing* sieht in gewissen chemischen und cytologischen Differenzen zwischen Lumbal- und Ventrikelliquor die beste Stütze für die Annahme einer teilweisen Herkunft der cerebrospinalen Flüssigkeit aus den subarachnoidealen Gefässen. Die nur aus letzteren stammenden Elemente werden vom selektiveren Plexus nicht abgegeben. Eine quantitativ sehr untergeordnete Rolle sollen ferner die zelligen Elemente aus den Wandungen der Hirnhöhlen (Ventrikelependym, Aquaeduktus Sylvii etc.) bei der Liquorproduktion spielen.

Bahnbrechend für die Erforschung des Entstehungsortes, Entstehungsmechanismus, Zirkulation des Liquors und die Bedeutung für das ZNS in

physiologischen und pathologischen Verhältnissen, damit aber auch für die Klinik, waren die Untersuchungen *Lina Sterns*. Sie stellte als erste systematische Untersuchungen über die *Blutliquorschranke* an, seither erst hat dieser Begriff in der medizinischen Literatur Eingang gefunden.

Um der Frage der Entstehung des Liquors und der «Barrière hémato-encéphalique» näher zu kommen, ging sie zunächst an eine Analyse der Liquorzusammensetzung. Es zeigte sich, dass diese nicht nur quantitativ von der Zusammensetzung des Blutes abwich, sondern dass gewisse Substanzen (Fermente, Antikörper) überhaupt nicht im Liquor zu finden waren. Es besteht also eine wesentliche Differenz gegenüber den Lymphe und gegenüber deren Produktion. Von allen Körperflüssigkeiten gleicht dem Liquor einzig die Glaskörperflüssigkeit des Auges und die Ohrlymphe, was teleologisch übrigens gut zu begreifen ist. Eine genauere Analyse und Vergleich mit Ultrafiltrat oder gewöhnlichem Filtrat in Modellversuchen (*Kral* u. a.), ergibt, dass der Liquor — entgegen der Ansicht *Walters* — kein Filtrat oder Ultrafiltrat ist. Die Annahme eines Transsudates scheidet sowieso wegen des ganz verschiedenen Eiweiss- und Kochsalzgehaltes aus. So bleibt eigentlich nur noch die Sekretionstheorie übrig. Gegen diese wird der Einwand erhoben, dass im Liquor normalerweise keine korpuskulären Elemente vorkommen, dass kein spezifisches Sekret vorliegt. Trotzdem hat die Sekretionstheorie bis jetzt die meisten Anhänger gefunden. Schon *Mestrezat* hat im Jahre 1911 die Permeabilität allein auf die Plexus bezogen, dann hat auch bereits *C. von Monakow* auf die wichtige Rolle der Plexus hingewiesen. Mikroskopisch-anatomische Untersuchungen von *Schaltenbrand* und seinen Mitarbeitern haben den komplizierten Bau der Plexus gezeigt, *Kafka* betont den Sauerstoffverbrauch, der zweimal so gross wie der der grauen Substanz, viermal so gross wie der der weissen Substanz des Gehirns ist und in der Grössenordnung des Verbrauchs der drüsigen Organe liegt. Es geht daraus hervor, dass wir im Plexus ausgesprochene Arbeitszellen vor uns haben. *Loeper* und *Askanazys* Annahme einer Resorptionsfunktion des Plexus (auf Grund seiner Papillenstruktur) dürfte daher wenig Berechtigung haben. Gegen Resorption spricht übrigens auch, dass sich im Liquor nur Spuren von Fett finden. Wohl steht einwandfrei fest, dass, besonders nach Ventrikelblutungen, gewisse «Abraumzellen» (Monakow) eine resorptive Tätigkeit entfalten; diese Erscheinung kann aber nicht als eigentliche Liquorresorption angesehen werden. Wenn wir im folgenden den Ort der Schranke kennen lernen, werden wir zugleich klarer den Mechanismus der Entstehung des Liquors sowie weitere Beweise für die aktive Rolle der Plexus erfahren, auch wird diese uns später wieder vor Augen treten.

Stern konnte durch ihre Untersuchungen noch nichts Definitives über die Konstitution der Schranke sagen, diese jedoch bereits als eine funktionelle Einheit auffassen, und zwar sprach sie von einer Membran mit Ventilcharakter (soupape). Bei der Frage nach der Lage der Barrière ging sie bereits mit dem Gedanken an die Arbeit, dass alle Substanzen den Weg über den Liquor zum Gehirn nehmen müssten. Dafür schien ihr die konstante Zusammensetzung des Liquors (eine für die Ernährung des Gehirns ideale Eigenschaft), sowie die Auffassung der meisten Anatomen, dass es im ZNS keine den Lymphgefässen analog gebaute, durchgängige Gefässe gäbe, zu sprechen.

Stern stellte also die Frage, ob das Schema

Blut = zum = Liquor = zum = Nervensystem

oder

Blut = zum = Nervensystem = zum = Liquor

richtig sei. Sie kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Nie waren Substanzen ins Nervenparenchym gelangt, wenn sie nicht zugleich auch im Liquor vorhanden waren.

2. Wenn sie im Liquor waren, so fanden sie sich auch bald in der Nervensubstanz, besonders toxische Substanzen, die sofort zu nervösen Erscheinungen führen.

Daraus ist zu schliessen, dass die Barriere zwischen Blut und Liquor liegt. Es ist dies eine Bestätigung des *ersten Goldmannschen Versuches.* Nach intravenöser Injektion von Trypanblau war der Farbstoff weder im Liquor noch im Zentralnervensystem zu finden, während er überall sonst im Körper nachweisbar war. Beim *zweiten Goldmannschen Versuch* wird der Farbstoff den Tieren direkt in den Liquorraum injiziert. Hierbei findet man das nervöse Parenchym gefärbt. Das Nichtbestehen einer Schranke zwischen Liquor und Gehirn wird auch heute noch zumeist angenommen. *Hoff* u. a. meinen allerdings, dass die Mikroglia eine Schranke darstelle, die nur in der Gegend des Infundibulums nicht bestehe, wodurch auch der Angriffspunkt des Pituitrins im hypothalamischen Bereich (von Pick bewiesen) ermöglicht werde.

II. Liquorcirculation.

Sterns Auffassung, dass alle Substanzen den Weg über den Liquor zum ZNS nähmen, ist jedoch verlassen. Schon *Cestan, Riser* und *Laborde* äusserten (1925) die Ansicht, dass Sterns Auffassung über den Weg zum Gehirn nicht haltbar sei. Vergegenwärtigen wir uns die Zirkulation des Liquors. Nach *Bize,* dessen Auffassung heute allgemein anerkannt wird, fliesst der Liquor von den Ventrikeln zu den Subarchnoidalräumen, von da besteht Kommunikation mit den Venen und Lymphgefässen.

Im einzelnen lautet das Schema:

Ventrickel = Aquaeductus Sylvii = 4. Ventrikel = Formina Luschkae Foramen Magendi = Cisterna Cerebellomedullaris,

von da führen 3 Wege zu den Subarachnoidalräumen:

1. Basale Flüssigkeitsräume = Cisterna Fossae Sylvii = Konvexitätsräume beider Hemisphären.
2. Von der Cist. Cerebellomed. ascendierend via Canalis Sagitalis Subcerebellaris, Cisterna Ambiens und Canalis Subcallosus zur Fissura interhemisphärica.
3. descendierend zum Spinalen Subarachnoidalraum.

Der erste Weg ist der Hauptweg.

Das Schema stützt sich auf eine Reihe von Versuchen, hauptsächlich mit Farbstoffen (Schönfeld und Leipold, Kafka, u. a.), es zeigte sich dabei z. B. ein bedeutend schnelleres Erscheinen des Farbstoffes im Ventrikel- als im Lumballiquor.

Eine knappe, präzise und doch umfassende Darstellung sowie ausführliche Literaturangaben finden sich bei *Bing* (siehe Literaturverzeichnis).

Wie schon *Cestan, Laborde* und *Riser* bemerkten, besteht also kein spezieller Weg des Liquors ins Innere des ZNS. Die vom Subarachnoidalraum zu den perivasculären Räumen führenden Spalten sind so klein, dass sie kaum als Ernährungswege in Frage kommen (Schmid und Walter) — von manchen Autoren werden sie überhaupt verneint. *Bing* sagt, dass der transcerebrale Weg zwischen Ventrikel- und Subarachnoidalräumen des Gehirns nach den

bisherigen Versuchen und nach Ansicht der meisten Autoren höchstens eine untergeordnete Rolle spielen könne.

Der minimale Eiweiss- und Fettgehalt des Liquors machen es bereits höchst unwahrscheinlich, dass das ZNS davon ernährt werden soll.

III. Der Schrankenbegriff
Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke.

Cestan, Riser und *Laborde* machten schon 1925 darauf aufmerksam, dass der Liquor zu wenig tiefgehenden Kontakt mit den meisten Nervenzellen hat, und dass seine Zirkulation für eine genügende Versorgung des ZNS viel zu langsam wäre. *Walter* weist auf die schnelle Wirkung der Narkotika wie z. B. Somnifen, Evipan hin, die nur durch direkte Beförderung des Narkotikums auf dem Blutwege möglich ist.

Direkte Beweise für das Vorhandensein eines Blut-Gehirnweges unter Umgehung des Liquors sind durch Farbstoffversuche von *Spatz, Walter, Mendel, Schmid, Friedemann* und *Elkeles* u. a. erbracht worden, womit diese Autoren die Ansicht von Stern, Hauptmann und Kafka aufgaben.

Beim zweiten Goldmannschen Versuch dringt das Trypanblau in breiter Front gleichmässig ins Gehirn ein. Ein Verlauf der Färbung entlang irgendwelcher Gewebsspalten oder eine Bevorzugung gewisser Stellen ist nicht zu beobachten. An der Leiche wurde nun makroskopisch dasselbe Verhalten wie am lebenden Tiere festgestellt. Beides spricht gegen das Vorhandensein einer freien Flüssigkeit innerhalb der Hirnmasse, die Annahme eines intramuralen Liquors oder dessen Zirkulation innerhalb des Nervenparenchyms wird also nicht gestützt.

Spatz u. a. konnten zeigen, dass vitale Färbung des Gehirns bei richtiger Farbstoffwahl gelingt, ohne dass eine Färbung des Liquors eintritt. Es erwies sich die Bluthirnschranke für basische Farbstoffe besser permeabel als die Blut-Liquorschranke, für saure Farbstoffe ist es gerade umgekehrt. Dies beruht darauf, dass das Blut reicher an negativ geladenen Kolloidelektrolyten (Eiweisskörper) ist als der Liquor, aber ärmer als das Gehirn. *Schmid* konnte bei seinen Versuchen eine intensive Färbung des Gehirns bei kaum wahrnehmbarer des Liquors erzielen. *Friedemann* und *Elkeles* fanden, dass bas. Farbstoffe und das chemisch amphotere Alizarinblau S das Gehirn vital färben, ohne im Liquor zu erscheinen. *Mendels* Versuche führten zu ähnlichen Ergebnissen, wenn auch er und Schmid zwar ebenfalls einem direkten Blut-Gehirnweg beipflichteten, jedoch den von *Walter* postulierten Begriff der Blut-Hirnschranke umgehen wollten.

Mit der Trennung in zwei Schranken ist auch gesagt, dass Stoffwechsel des Gehirns und Stoffwechsel des Liquors verschiedene Wege gehen.

Wo ist nun der Sitz der Blut-Gehirn-Barriere? Hierüber gehen die Meinungen noch auseinander. *Mendel* legt das Hauptgewicht auf die Gehirnzelle selbst. Sowohl seine wie die Farbstoffversuche *Schmids* zeigen, dass die Ganglienzellen, die sich färben, geschädigt sind. Schmid gibt aber selbst an, dass auch die Gefässe reichlich Farbstoff gespeichert haben. Auch bei Mendels Versuchen ist eine zuerst eingetretene Schädigung der Gehirngefässe anzunehmen. Somit kann wohl der geänderte Funktionszustand der Nervenzellen ein Grund ihrer intensiven Färbung sein, gegen die Annahme einer Blut-Hirnschranke spricht das aber nicht. Wir werden gleich sehen, welche Bedeutung den Gefässen zukommt und dass eine Schädigung der Nervenzellen allein noch nicht zu deren Aufnahme von Farbstoff führt.

Schmids Versuche an Selachiern ergaben allerdings eine Färbung von Gliazellen bei völligem Freisein der Gefässe. Jedoch gibt er selbst an, dass es sich hier möglicherweise um ein phylogenetisch älteres Verhalten handelt.

Machen Schmids und Mendels Versuche die Annahme der Barriere in den Gefässen jedenfalls nicht unwahrscheinlich, so gibt es eine Reihe von Versuchen, die deutlicher dafür sprechen. Hauptsächlich *Walter* und *Spatz* haben diese Auffassung durch breit angelegte Farbstoffversuche gestützt. Spatz weist dem Endothel der Gefässe die Hauptfunktion bei der Sperre zu, nach seiner Auffassung handelt es sich bei der Blut-Hirnschranke nur um einen Teil des allgemeinen Permeabilitätsproblems der Gefässe.

Gärtner u. a. weisen auf die besondere intensive Färbung des stark vaskularisierten Hirnanhangs hin.

Stern, Rapaport, Morgenstein und *Birjukow* haben im Tierexperiment bei CO-(Kohlenoxyd)vergiftung Speicherung von Trypanblau in den Glia- und Ganglienzellen in nächster Nähe der Gefässe gesehen.

Lengalewitz und *Clare* stellten ebenfalls Tierversuche mit CO-Vergiftung, Schäfer mit Avertin an. Während sie am normalen Tier Trypanblau nur in Gefässzellen fanden, waren bei den vergifteten Tieren auch die Nervenzellen gefärbt, jedoch nur im Bereiche der Hirngefässe.

Die Bedeutung der Gefässe dürfte hieraus hervorgehen, ebenfalls aus den Versuchen von *Prados y Such,* auf die bei der Besprechung der Epilepsie eingegangen werden soll.

Um zu erkennen, inwiefern Nervenzellschädigung für sich allein, d. h. ohne Beteiligung der Gefässe für die Farbstoffspeicherung am lebenden Tier verantwortlich ist, hat *Rachmanow* eine sekundäre Degeneration des Nervengewebes eintreten lassen. In diesem Falle trat nach intravenöser Farbstoffzufuhr keine Färbung des Nervengewebes auf. Zum gleichen Ergebnis gelangte *Walter* nach Nervendurchschneidung. Damit ist Mendels Annahme, nur der Funktionszustand der Gliazellen sei für die Permeabilität der Bluthirnschranke verantwortlich, widerlegt.

Mandelstamm weist auch den Gefässscheiden eine Sperrolle zu, da sich für den Hirnanhang, wo keine solchen vorhanden sind, eine örtlich begrenzte Durchlässigkeit bei Farbstoffversuchen ergeben hat. Immerhin darf hierbei nicht die besonders gute Gefässversorgung der Hypophyse ausserachtgelassen werden.

Nach *Gärtner, Hauptmann* und *Hoff* soll die Gliagrenzmembran die Hauptrolle bei der Zurückhaltung kolloidaler Stoffe bilden. Da aber, wie *Spatz* betont, bei Einführung kolloidaler Farbstoffe in den Subarachnoidalraum die Gliagrenzschicht kein Passagehindernis darstellt, ist deren Schrankenfunktion zumindestens fraglich.

IV. Permeabilität der Blutliquorschranke (B. L. S.) im Allgemeinen und für verschiedene Stoffe im Speziellen.

Wir kommen zur Frage, welche Stoffe die Barriere passieren. Hierbei müssen wir wiederum für die beiden Schranken getrennt vorgehen.

Die Blut-Hirnschranke, die für die Ernährung des Zentralnervensystems hauptsächlich in Frage kommt — minimaler Gehalt des Liquors an Eiweiss und Fetten —, ist für kolloidale Stoffe durchlässig, die Blutliquorschranke nicht (Farbstoffversuche verschiedener Autoren).

Ist die grosse Bedeutung der Bluthirnschranke durch die Untersuchungen der letzten Jahre auch sichergestellt, so wäre es doch verfehlt, die Blut-Liquorbarriere zu vernachlässigen. Wir werden gleich sehen, welche Bedeutung in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht ihr zukommt. Es geht auch nicht an, den direkten Weg zum ZNS grossomodo als Ernährungsweg und den Liquor als Kampfplatz bei Infektionen des Gehirns und Rückenmarks zu bezeichnen.

Welche Stoffe die Blut-Liquorschranke passieren, ist bereits von *Stern* und *Gautier* systematisch untersucht, dann von *Flautau* und später von einer Reihe anderer Autoren ausgebaut worden. Die folgende Zusammenstellung soll eine Uebersicht geben, zu einzelnen Resultaten wird anschliessend Stellung genommen.

Durchlässig für:

Natr. bromat.	(Stern u. a.)
Sulfocyannatr.	(Stern, Gautier, Flatau)
Sulfocyanammon.	(Flatau)
Eucupinum hydrobromic.	(Bieling-Weichbrodt)
Natr. hypochloric.	(Achard-Loeper)
Natr. salic.	(Livon-Bernard), nach Rotky nicht!
Pikrinsäure	(Stern-Gautier)
Quecksilber	(Raymond)
Arsenamin	(Rieger-Salomon)
Alkohol	(Nicloux, Paulian u. a.)
Urotropin	(Crowe, Hald, Rotky u. a.)
Morphin	(Stern-Gautier)
Atropin	(Stern-Gautier)
Santonin	(Stern-Gautier)
Harnstoff	(Monakow)
gallensaure Salze	(Stern)
Zucker	
Bakteriophagen	(Demme)
Agglutinine	(Zaloziecki, Weil bei Typhus), siehe auch nächste Tabelle!
Antitoxine	(Diphtherie: Doerr, Mengoli)
Farbstoffe:	
Methylenviolett	nach Stern-Gautier fraglich nach Flatau nicht durchlässig
Aesculin	(Schönfeld)
Neutralrot	(Flatau)
saures Fuchsin	(Flatau)
Congorot	nach Flatau fraglich
Chrysoidin	(Flatau)
Chrysolin	
Indigokarmin	
Fluorescin	
Prontosil	(Mader u. a.)
Uranin	(Rotky, Kafka, Schönfeld), nach Flatau fraglich
Trypaflavin	(Lenz), nach Flautau fraglich

Undurchlässig für:

Kal. jodat.	(Cavazzani, Sicard, Rotky, Cestan-Riser-Laborde)
Natr. jodat.	(Stern-Gautier)
Natr. ferrocanat.	(Stern-Gautier)
Natr. sulfocyannat.	(Stern-Gautier)

Kal. sulfocyannat.	(Flatau)
Natr. picric.	(Stern-Gautier)
Natr. Nitrat	(Stern-Gautier)
Bismuth	(Sezary-Barbé-Pomaret, Jeanselme-Delande-Terris
Salvarsan	(Hoff)
Curare	(Stern-Gautier)
Adrenalin	(Stern-Gautier)
Harnsäure	(P. Monakow)
Agglutinine	(Widal-Sicard, Vio) für Typhus (u. Roeder)
Toxine	für Diphtherie (Doerr)
Haemolysine	(Le Fèvre de Arric, Stern u. a., Kafka-Weil)

Farbstoffe:

Eosin	(Flatau)
Methylenblau	(Sicard, Cestan-Riser-Laborde, Flatau)
Ponceau	(Flatau)
Bismarckbraun	(Flatau)
Aethylenblau	(Flatau)
Lichtgrün	(Flatau)
Indigocarmin	(Flatau)
Nilblau	(Flatau)
Tionin	(Flatau)
Auramin	(Flatau)
Phenolphthalein	(Flatau)
Kolloid. Preussischblau	(Flatau)
Phenolsulfophthalein	(Barbé)

Im allgemeinen ist die Permeabilität um so grösser, je flüchtiger ein Stoff ist (Chloroform etc.), dann je leichter er in Lösung geht (Rhodium, Bromsalze etc.), bei den Farbstoffen spielt ausser ihrer Reaktion — saure passieren — ihre Teilchengrösse eine nicht geringe Rolle. (Fluorescin ist feindispers.)

Die Durchlässigkeit für einzelne Stoffe erfordert z. T. eine genauere Besprechung.

Für Schwermetalle ist die Barriere bei den normalerweise ins Blut gelangenden Mengen undurchlässig. *Manoioloff* und *Friedemann* untersuchten speziell die Permeabilität für Nickel, da dies Metall in der Industrie sowie durch Hausgeräte vielfach mit dem Menschen in Kontakt kommt. Sie experimentierten an 60 Menschen, 30 Hunden, 8 Katzen. Nie war Nickel in Liquor oder Serum oder Humor aqaeus (16 mal Bestimmung bei letzterem vorgenommen) zu finden. Bei Gaben von 1—20 mg pro kg per os gegeben ebenfalls nicht. Bei intravenöser Injektion von Nickel trat bei Gaben von 1—5 mg pro kg nichts in den Liquor über, dagegen war es bei solchen von 5—10 mg leicht darin nachweisbar und toxisch. Die tödliche Dosis war von 10 mg an aufwärts. Eine relative Wirkung war nicht zu beobachten. Daraus geht die gefahrlose Verwendung des Nickels in Industrie und Handel hervor. Interessant ist die Beobachtung, dass erst nach Ueberschreitung eines Schwellenwertes die Barriere passiert wird, eine Erscheinung, die uns noch öfters begegnen wird.

Hervorzuheben ist, dass Wismut, Salvarsan, Chinin nicht und von Arsenverbindungen nur wenige und diese wiederum nur in geringer Menge in den Liquor übergehen. Ihre Passage muss zu therapeutischen Zwecken künstlich gefördert werden.

Harnstoff und Zucker zeigen besondere Verhältnisse.

Cunnings und *Carmichael,* wie vorher Fremont-Smith-Dailey, Riser, Wittgenstein, fanden im Gegensatz zu Schloss-Schroeder und Polonowsky-Duhot, bei Anstieg des Zuckers im Blute keinen oder nur einen minimalen im Liquor. Sie gaben einer Anzahl Patienten, die nicht an organischen Nervenleiden oder Epilepsie litten, 50 g Glukose, also physiologische Mengen, nachdem sie eine Nacht hatten fasten lassen. Während der Blutzucker einen Anstieg zeigte, blieb der Liquorspiegel quasi konstant. Nur in einem Falle mit abnorm hohem intrakraniellem Druck stieg zugleich mit dem Blut- auch der Ventrikelzucker, der Lumballiquor aber hatte auch in diesem Falle einen normalen Gehalt. Bei Meningitis ist der Liquorzucker abnorm niedrig, ebenfalls im hypoglykämischen Shock, während der Blutzucker bedeutend höhere Werte aufweist. Eine aktive Kontrolle der Barriere darf zumindestens in den normalen Fällen angenommen werden, bei Meningitis und Insulinshock ist diese Annahme aber auch nicht von der Hand zu weisen.

Aehnliche Verhältnisse fanden Cunnings und Carmichael für Harnstoff. Nach einer Gabe von 30 g (physiologische Menge) wurden viertelstündige Kontrollen vorgenommen. Auch hier ging dem Anstieg im Blute kein solcher im Liquor parallel. In drei Fällen, wo abnorm hohe Dosen (um 200 g) gegeben wurden, stieg auch der Liquor-Harnstoff. In einem Falle von Urämie stieg der zunächst unter dem Blutspiegel sich haltende Liquorharnstoff schliesslich auf 640 mg an, während jener 560 mg erreichte. Auch in diesem Falle kam es trotz Schädigung des Plexus nicht zu einfacher Dialyse, sonst hätte Gleichgewicht eintreten müssen. Die aktive Rolle der Barriere ist also auch für Harnstoff erwiesen.

Die Impermeabilität für Natrium und Kalium-Jodid ist eine scheinbare. Diese Verbindungen zerfallen äusserst leicht und gelangen daher nicht in den Liquor (Serafimow und Obergard).

Amboceptoren sind im menschlichen Liquor normalerweise nicht vorhanden, sie sind dort nur bei parenchymatöser Lues zu finden *(Piolti).*

Die Durchlässigkeit für Typhusagglutinine ist sehr fraglich. Ohne Schädigung der Schranke ist dies zwar bei ganz jungen Säuglingen der Fall *(Mader),* ebenfalls bei ganz jungen Hunden *(Stern).* Im Gegensatz zu Zaloziecki und Weil, sowie Auricchio und Miraglia ist es aber *Uio* im Kaninchenversuch nie gelungen, den Uebertritt von Typhusagglutininen aus dem Blut in den Liquor zu erzielen, weder nach Einführung grösserer Mengen Harnsäurelösung, Harnstoff, Theophyllin oder Pferdeserum in den Blutstrom, noch durch Einführen desselben ins Specum (letzteres im Gegensatz zu Auricchio und Miraglia).

Doerr und *Kon* haben die intracerebrale Wirkung von Diphtherietoxin in Experimenten an Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten studiert. Sie erzielten durch intracerebrale, beim Kaninchen auch durch cisternale Toxininjektion ein eigenartiges, durch motorische Krämpfe charakterisiertes Krankheitsbild. Subcutane Injektion, selbst nach Theophyllin oder vorausgehenden oder nachfolgenden Hirntraumen führte nicht zum cerebralen Symptomenkomplex. In diesem Falle fand sich das Diphtherietoxin auch nicht im Pleuratranssudat der Meerschweinchen, obwohl hier keine Schranke bestand, die den Austritt des Toxins aus dem Blute hätte hindern können. Die Blut-Liquor- oder Blut-Hirn-Schranke kann daher kaum der einzige Grund des Nichteintretens der cerebralen Symptome sein, wie die Autoren meinen. Immerhin wollen wir festhalten, dass das Toxin im Experiment nicht passiert, welches die näheren Gründe auch sein mögen. — Subcutane Injektion von Antitoxinen erwies sich als prophylaktisch gegen die Wirkung der intracerebralen. In Uebereinstimmung damit hat *Mengoli* beim Menschen Antikörper 24 Stunden nach Injektion von Serum im Liquor gefunden.

V. Methoden der Permeabilitätsbestimmung.

Um den Funktionszustand der Barriere zu bestimmen, sind eine ganze Reihe von Methoden ausgearbeitet worden.

Nitratmethode von Mestrezat
Haemolysinmethode von Weil-Kafka
Uranintest von Kafka
experim. Methode von Stern
Fuchsinprobe von Flatau
Salicylprobe von Loberg
Chlor-Brommethode von Walter
Einsaugungsmethode von Förster
Urotropinmethode von Hald

Eine Gruppe von Methoden stellt nur die Menge der durchtretenden Stoffe, die andere auch das Verhältnis Blut- zu Liquorgehalt fest.

Zur ersten Gruppe, die auf das Verhältnis Blut-Liquor nicht Rücksicht nimmt, gehört z. B. die Weil-Kafkasche Haemolysinmethode. Damit lässt sich nur eine gesteigerte Permeabilität erfassen, die Bestimmung ist auserdem keine genaue, da eine lokale Entstehung der Haemolysine vielfach angenommen wird.

Halds Urotropinmethode ist ebenfalls ungeeignet, da Urotropin zwar leicht passiert, nach Halds eigenen Angaben jedoch die normale oder pathologische Beschaffenheit der Meningen keinen ausgesprochenen Einfluss auf die Menge des im Liquor erscheinenden Urotropins hat.

Die Farbstoffproben von Kafka, Thiel und Schönfeld haben zu grosse Fehlergrenzen.

Thiel beobachtete das Kammerwasser durch das Hornhaut-Mikroskop im Ultraviolettlicht nach Eingabe von 2 g Fluorescein-Natrium per os. Sowohl bei bestimmten Augenerkrankungen wie bei einer Anzahl Erkrankungen des ZNS konnte das Fl.-Na. in vermehrtem Masse beobachtet werden, und zwar 1. im Kammerwasser, 2. im Liquor. Ciliarkörper des Auges und Plexus chorioidei scheinen also eine sehr ähnliche Funktion zu haben. Sofern nicht eine Retinitis Coats (hierbei allerdings kein Liquorbefund), eine Neuritis retrobulbaris oder ein Hirntumor vorliegt, ist bei positivem Befund an eine Erkrankung mit gesteigerter Permeabilität zu denken. Die Methode scheint jedoch wenig Verwendung gefunden zu haben.

Von *Demme* sind in die Blutbahn gebrachte Bakteriophagen als Indikator der Permeabilität vorgeschlagen worden. Diese gehen im Tierexperiment schon normalerweise in den Liquor über, bei vaccinierten Tieren in vermehrtem Masse. An Menschen ist diese Methode bisher erst bei Paralytikern verwendet worden. Zu beachten ist, dass Bakteriophagen, da in grosser Verdünnung nachweisbar, sich gut zu Modellversuchen zum Studium des Uebertrittes von im Blute kreisenden ultravisiblen Virus in das Liquorsystem eignen. Diese Methode erscheint ausbaufähig zur Prüfung der Barriere.

VI. Die Waltersche Brommethode und der Permeabilitätsquotient (P Q).

Am meisten angewandt und am zuverlässigsten ist bis heute die Brommethode *Walters*. Er bestimmt das Brom im eiweissfreien Filtrat des Blutes und im Serum. *Bieling* und Weichbrot kritisieren, dass durch dieses Verfahren das Gesamtbrom nicht erfasst wird, da ein Teil bei der Eiweissfällung

verloren geht. Dies spielt aber nach den bisherigen Erfahrungen keine Rolle, da es nur auf den Quotienten $\frac{\text{Blutbrom}}{\text{Liquorbrom}}$ ankommt. Dieser wird durch Verwendung von Trichloressigsäure zur Fällung des Eiweisses (nach *Hauptmann*) richtig bestimmt. Vor Einführung dieser Modifikation war der Prozentsatz des im Liquor und im Blut bei der Eiweissfällung verlorengehenden Broms ein verschiedener. — *Fleischhacker* und *Scheiderer* geben folgende Punkte an, auf die bei Ausführung der Permeabilitätsbestimmung zu achten ist:

«1. Während des Bromversuches möglichst keine Medikamente geben.
2. Auf jeden Fall aber Blut- und Liquorentnahme an nüchternen Patienten vornehmen.
3. Zur Bestimmung des Permeabilitätsquotienten nur die zuerst abgelassenen 3—5 ccm Liquor benützen.»

Der letzte Punkt stützt sich auf die Versuche von *Schönfeld* und *Leipold* über die Verteilung und Ausscheidung innerlich und intravenös zugeführter körperfremder Stoffe in Zisternen- und Lumballiquor. Für Brom ergab sich eine Anreicherung im Lumbalteil des Specums. Es hängt dies z. T. wohl von der Liquorzirkulation ab, da sich für Uranin, Aeskulin und Urotropin nach anfänglichem Ueberwiegen im Zisternenteil eine Anreicherung im Lumballiquor einstellte. Ob sich auch andere Stoffe so verhalten, ist zur Zeit nicht bekannt, jedoch nicht unwahrscheinlich.

Mit der Walterschen Brommethode hat sich an neurologisch einwandfreiem Material in vielen Versuchen ein innerhalb enger Grenzen, nämlich zwischen 2,9 und 3,3 gelegener Permeabilitätsquotient ergeben. Es ist stets daran zu denken, dass erhöhter Permeabilitätsquotient verminderte Durchlässigkeit, umgekehrt erniedrigter Quotient gesteigerte Permeabilität bedeutet.

Kral fand 1928 Steigerung der Permeabilität bei progressiver Paralyse, Herabsetzung bei Schizophrenie.

Kroll und *Fedoroff* nannten 1929 die Waltersche Methode eine wertvolle Bereicherung der Prüfungsmethoden der Klinik. Niedrige Werte des Permeabilitätsquotienten kämen hauptsächlich bei akuten Krankheiten des ZNS vor, so akuten Fällen von epidemischer Encephalitis, Meningitis. Dann bei Neurolues, quartärer Syphilis, Drucksteigerung im Schädel und Wirbelkanal Hydrocephalus, Tumoren, Kompressionsmyelitis). Akute Intoxikationen sollen ebenfalls mit gesteigerter Permeabilität verlaufen. — Erhöhte Werte des Permeabilitätsquotienten dagegen kämen vor nach schweren in der Jugend überstandenen Hirnerkrankungen, nach manchen chronischen Intoxikationen, namentlich wo eine gewisse Gewöhnung eintritt. Ganz besonders verminderte Permeabilität bei chronischer Encephalitis, vor allem, wenn diese mit striären Störungen einhergeht. Ferner bei Gliose. Eine eingehende Besprechung der diagnostischen Verwertung wird weiter unten folgen.

VII. Einfluss von nicht auf das Schrankensubstrat einwirkenden Faktoren auf den PQ.

An der Funktion der Blut-Liquorschranke sind teils physikalisch-chemische, teils biologische Faktoren beteiligt. Unter den ersteren spielt nach Walter der osmotische Druck wahrscheinlich eine Rolle, unter den letzteren Zell- und Eiweissgehalt des Liquors, insofern ihre Erhöhung Ausdruck einer Funktionsstörung bestimmter morphologischer Substrate ist. Auf die Schranke

im engeren Sinne, also die Endothelien der Plexus- und Meningealgefässe haben auch toxische Faktoren einen Einfluss.

Einstein hat darauf hingewiesen, dass dem Chlor-Jonengehalt des Liquors bei der Bestimmung des Permeabilitätsquotienten mittels der Brommethode eine entscheidende Bedeutung zukommt. Das Produkt Chlor-Jonen mal Brom-Jonen ist sowohl im Liquor als auch im Blut konstant. Ist z. B. der Chlor-Jonengehalt im Liquor, wie bei Meningitis, stark vermindert, so wird nach Bromsalzzufuhr der Gehalt an letzteren entsprechend erhöht. Es resultiert ein stark herabgesetzter Permeabilitätsquotient für Brom.

Der Einfluss einer Chlorionenretention resp. -ausschüttung auf die Werte des Permeabilitäts-Quotienten (PQ-Werte) konnte von *Schönfeld* und *Leipold* in eklatanter Weise bei Lupuskranken nachgewiesen werden. Im Grossteil der Fälle konnte aus dem PQ-Wert ein Rückschluss auf das Stadium der Krankheit gezogen werden. Da also die Permeabilität für einzelne Stoffe von einem Zusammenspiel im Gesamtorganismus abhängig ist, möchte Einstein anstatt von Blut-Liquorschranke lieber von einem System sprechen. Eine gesonderte Betrachtung der Permeabilität der Barriere an sich und der Faktoren, die ausserdem einen Einfluss auf die Schranke haben, ist jedoch sowieso geboten. Man darf aber dewegen den Begriff der Blut-Liquorschranke nicht fallen lassen. Die Permeabilität ist — wie *Walter* betont — als spezifische Funktion der Barriere aufzufassen, sie geht mit keiner der sonst bekannten Reaktionen parallel.

VIII. Faktoren, die auf Schrankensubstrat und PQ einen Einfluss haben. Therapeutische Anwendung dieser Momente.

Zu therapeutischen Zwecken wurde und wird versucht, durch direkte und indirekte Einwirkung auf die Barriere die Permeabilität zu verändern.

1. Alter und PQ

Vorweg muss die Frage, ob das Alter Einfluss auf die Durchlässigkeit hat, beantwortet werden. 1926 zeigte *Mader*, dass Typhusagglutinine bei Säuglingen in den ersten Lebensmonaten auch ohne Meningenschädigung in den Liquor übergehen. *Stern* und ihre Mitarbeiter kamen in Hundeversuchen zu ähnlichen Ergebnissen. Ein Durchtritt von Masernschutzstoffen kommt bei Säuglingen im ersten Lebenshalbjahr ebenfalls vor. Auch existiert in den ersten Lebensmonaten eine relative Durchlässigkeit für Gallenfarbstoffe. Allgemein wird heute eine vermehrte Permeabilität in den ersten 2—3 Monaten angenommen. Pincherle weicht von dieser Auffassung allerdings ab. Bei 59 Säuglingen zwischen 7 Tagen und 10½ Monaten fand er in 54 Fällen normale Permeabilität, also nur in 5 Fällen Steigerung, von denen ev. 2 durch Krankheit bedingt. — In höherem Alter soll die Permeabilität ebenfalls gesteigert sein. Es handelt sich dabei aber, wie *Walter* bei seinen Untersuchungen über die Verhältnisse bei Alterspsychosen nachgewiesen hat, nicht um eine physiologische Erscheinung.

2. Plasmakolloidzustand des Blutes und PQ

Was kann die Permeabilität beeinflussen? Allgemein gesagt, eine Reizung, z. B. durch Einfluss bestimmter Jonen, die von aussen wirken, und zwar nimmt Höber als Angriffspunkt die Membrankolloide an, die für Jonen sehr sensibel sind.

Kant und *Mann* sehen im Plasmakolloidzustand des Blutes einen wesentlichen Faktor der Schranke. Ausgehend von der Tatsache, dass ausser bei

organischen Erkrankungen des ZNS auch bei symptomatischen Psychosen die Permeabilität gesteigert ist, versuchten die Verfasser herauszufinden, ob dies nicht auch bei Infektionen beliebiger Art der Fall ist. Tatsächlich konnte in Neosaprovitanversuchen ein Parallelismus von Permeabilität und Plasmakolloidzustand des Blutes (gemessen an der Senkungsreaktion) gefunden werden; Plasmastabilität mit PQ-Verminderung oder Plasmalabilität mit PQ-Erhöhung wurde nie festgestellt. Nach Calciumchlorid-Injektionen konnte bei 16 Fällen (heterogenes Material) ebenfalls ein Parallelgehen von Permeabilität und Senkungsreaktion beobachtet werden. In 9 der Fälle war eine Abdichtung der Sperre zu erzielen, in 3 Fällen allerdings das Gegenteil, 4 blieben unbeeinflusst. Eine Kausalität ist hiermit nicht erwiesen, es könnte sich ebensogut um weitgehend parallele Erscheinungen, die auf gemeinsame Ursachen zurückgehen, handeln.

3. Beeinflussung durch chemische Substanzen

Damit sind wir bereits auf die Beeinflussung der Barriere durch chemische Substanzen übergegangen. Eine Herabsetzung der Permeabilität durch Calciumchlorid wurde auch von andern Autoren beobachtet, von *Serafimow* und *Obergard* speziell für Lithiumjodid nach intravenöser Calciumchloridinjektion.

Bewirkt Kalium das Gegenteil? Untersuchungen über diese Beziehung fehlen m. W., doch scheint mir dies nicht unwahrscheinlich, wissen wir doch, dass Calciumjonen den gefässverengernden Einfluss des adrenergischen, Kaliumjonen aber den gefässerweiternden Einfluss des cholinergischen Nervensystems unterstützt.

Von andern chemischen Substanzen erwähnt *Stern* bereits 1923 Alkohol, Morphium und Arsen. Nach einem 62—73tägigen Alkoholregime kame es bei Meerschweinchen zu einer Abdichtung der Schranke. Eine solche konnte auch durch chronische Morphium- oder chronische Arsengaben erzielt werden. Es ist dies sicher mit ein Grund der Alkohol-Toleranz vieler Trinker. Beim Arsen liegen die Verhältnisse etwas anders: die Permeabilität der Darmschleimhaut ist beim gewohnheistmässigen Arsenesser bereits herabgesetzt.

Substanzen der Puringruppe steigern die Permeabilität sowohl der Hirn- wie auch der Plexus- und Meningen-Gefässe *(Fröhlich* und *Zack, Franceschetti* und *Wieland). Brunelli* hat zuerst für Theophyllin, dann auch für Harnsäure den Nachweis erbracht (Trypanblau und Neosalvarsan konnten passieren).

Es ist auch versucht worden, durch chemische Substanzen Medikamente diffusibler zu machen, so beobachtete *Manca* leichteres Durchtreten von Chinin nach Urotropin- und Salicylatinjektionen am Hund. *Obergard* und *Serafimow* für Lithiumjodid durch Saponine. Es ist mir unbekannt, ob diese Wirkung auf der Eigenschaft dieser Stoffe beruht, die Oberflächenspannung herabzusetzen.

4. Mechanische Methoden zur Alteration der B. L. S.

Durch mechanische Methoden ist eine Permeabilitätssteigerung ebenfalls erzielt worden. So führt nach Versuchen *Sterns* Nephrektomie zu Herabsetzung der Schranke. Durch diesen Eingriff kommt es zu einer Konzentrationssteigerung der applizierten Indikatoren im Blute, ein Moment, das auch wiederholt in andern Versuchen zur Durchlässigkeitssteigerung geführt hat.

Erzeugung einer künstlichen, aseptischen Meningitis verursacht stets eine Permeabilitätssteigerung. Nach *Hoff* soll schon wiederholte Lumbalpunktion wirksam sein. Dies ist jedoch von anderer Seite nicht bestätigt worden. Eine Ueberprüfung der Versuche, bei denen zu diagnostischen Zwecken oder überhaupt zur Kontrolle bei Experimenten öfters punktiert werden musste, steht

ebenfalls im Widerspruch zu den Angaben Hoffs. Dagegen gelang *Barison* und *Telatin* in einer grossen Anzahl der Fälle eine Permeabilisation durch intralumbale Injektion von destilliertem Wasser; blosse Liquorpunktion blieb wirkungslos. Durch intraspinale Injektion von Pferdeserum oder Neosalvarsan konnte ebenfalls eine Meningitis und Permeabilisation bewirkt werden.

5. Aenderung des PQ durch Bakterientoxine

Die meisten Untersuchungen über die Permeabilitätssteigerung sind von der Schule *Stern angestellt* worden. Dabei ist stets die Durchlässigkeit für Kolloide (Trypanblau), Kristalloide (Natriumsulfocyanid und Natriumferrocyanid), und für Immunkörper (Haemolysine) untersucht worden, da grosse Verschiedenheit in der Durchlässigkeit für diese Gruppen besteht.

Durch Bakterientoxine (Diphtherie, Tuberkulose, Tetanus) wird nach *Stern* die Schranke herabgesetzt. Dabei handelt es sich nicht nur um eine Wirkung der Temperatur, denn während bei Tuberkulose gerade bei Fieber die PQ-Werte herabgesetzt waren, war dies bei Diphtherie im Stadium der subnormalen Temperatur der Fall.

6. Der Einfluss der Temperatur auf die Permeabilität der B. L. S.

Dies führte Stern und ihre Mitarbeiter zur Untersuchung des Temperatureinflusses an sich. Nur bei 43° (Versuche an Kaninchen und Katzen) fanden sich stets Haemolysine im Liquor, bei 41—42° nur in 28 %, bei weiteren 44 % waren Spuren vorhanden. Erniedrigung der Temperatur auf 35° zeigte in 75 % deutlich positive Resultate, in 25 % fanden sich nur Spuren. Am wirksamsten war eine Erhöhung der Temperatur auf 41° mit nachfolgender Abkühlung auf 36°. Dabei trat in allen Fällen Haemolysin über.

7. Der Einfluss des osmotischen Druckes auf die B. L. S.

Stern, Zeitlin und *Gozman* konnten eine Resistenzverminderung der Schranke durch Aenderung des osmotischen Druckes des Blutes finden — im Gegensatz zu andern Autoren, die eine zu geringe Druckvermehrung herbeigeführt hatten. (Experimente an Katzen und Kaninchen.) Eine Aenderung, die zu einer Gefrierpunktserniedrigung unter 0,5° oder über 0,72° (hypertonische Lösung) führte, liess Haemolysine stets in den Liquor übertreten.

8. Der Einfluss der Wasserstoffionen-Konzentration des Blutes auf die Durchlässigkeit der B. L. S.

Eine Aenderung der Wasserstoffionenkonzentration nach oben oder unten bewirkt ebenfalls eine Verminderung der Barrieren-Resistenz, verbunden mit einer Alteration der Schrankenstruktur *(Stern, Romel* und *Guertschikowa)* Kristalloide, Kolloide und Haemolysine passieren.

Weiter konnte eine Durchlässigkeit für Haemolysine erzielt werden durch chron. Leuchtgasvergiftung (87 %)
Alkohol nur bei sehr hohen Dosen (praktisch nicht anwendbar)
Urotropin nur in hohen Dosen (kleinere, aber während längerer Zeit gegebene Mengen effektlos)
Blockade der RES (intravenöse oder intraperitoneale Injektion von chinesischer Tusche), bei chron. Verabreichung noch stärker wirkend.
Der anaphylaktische Shock war erfolglos.

Alle diese Versuche wurden an Katzen und Kaninchen vorgenommen. Zu beachten ist, dass die natürlichen Haemolysine nie am Liquor nachgewiesen werden konnten, auch wenn die erworbenen im Blute und in der Cerebrospinalflüssigkeit eine hohe Konzentration erreichten.

9. Anaphylaktischer Shock und B. L. S.

Die Wirkung der Anaphylaxie auf die Permeabilität anderer Substanzen ist von *Stern, Kassil* und *Lokschina* weiter untersucht worden. Sie sensibilisierten Kaninchen durch Injektion von Pferdeserum. Nur in shockähnlichen Anaphylaxiereaktionen zeigte sich eine Resistenzverminderung der Barriere gegenüber Trypanblau und Congorot. Aber selbst in diesen Fällen waren weder Haemolysine noch Kristalloide im Liquor nachweisbar. Immerhin genügen diese Resultate nicht, eine gesteigerte Permeabilität auch für andere Substanzen absolut zu verneinen. Ausserdem halte ich eine Passage über die Blut-Hirnschranke für möglich, *Kameyama* vermutet eine Durchlässigkeitssteigerung der Kapillaren des ganzen Körpers. Die Membranen der Nervenzellen dürften im Shock mit grosser Wahrscheinlichkeit leichter passierbar sein.

10. Retikuloendotheliales System (RES) und B. L. S.

Dass eine Beeinflussung des RES für die Funktion der Schranke nicht gleichgültig ist, geht schon aus dem anatomischen Aufbau der Barriere hervor; wenn auch die in den Meningen und Plexus befindlichen Zellen des RES nicht allein die Schranke darstellen (wie Kameyama meint), so sind sie doch ein Teil derselben. Zweitens ist das RES aber auch wegen seines Gehaltes an Kolloiden wichtig. deren Ausfall mangelndes Zurückhalten von Stoffen bedeutet. Untersuchungen an Schizophrenen und Paralytikern sprechen deutlich für den Zusammenhang. Entmilzung und Elektrargolininjektionen haben Permeabilitätssteigerung zur Folge, am stärksten, wenn beide Eingriffe am selben Tier vorgenommen werden (Kameyama). Genoese hat über die Zusammenhänge ausführlich berichtet. *Stern, Kassil* und *Lokschina* blockierten das RES mittels chinesischer Tusche (Kaninchen). Die Resultate waren:

in 87 % der Fälle Passage für Wismuth
in 100 % für Haemolysine, wenn z. T. auch schwach (Akute Blockade)
in 100 % für Wismuth
in 100 % für Haemolysine (intensive Reaktion) (Chronische Blockade)
Nie traten Kolloide oder Kristalloide über (Natr. jodid od. Natr. ferrocyanid)

Wismuth (verhältnismässig grobkörnig) und chinesische Tusche werden beide von den RES-Zellen fixiert, aber bei genügendem Tuscheangebot kann die Haftung des Wismuths verhindert werden. — Da Kristalloide und Kolloide nicht durchtreten, scheint das RES für die Passage dieser Substanzen keine Rolle zu spielen, es sei denn, dass die Blokade auch die schützende Eigenschaft der endothelialen Gefässkleidung vernichtet.

11. Autonomes Nervensystem und B. L. S.

Um den Einfluss des autonomen Nervensystems auf die Blut-Liquorschranke zu bestimmen, haben *Alpern, Fessanko* und *Tschernikoff* Versuche an Hunden angestellt. Vagusdurchtrennung blieb ohne Wirkung auf die Durchlässigkeit. Durchtrennung des Sympahticus in seinem abdominellen Teil führte zu einer Annäherung der Zuckerwerte in Blut und Liquor, auch der Gehalt an Milchsäure und anorgan. Phosphor zeigte in Blut und Liquor eine Verschiebung an. *Surat* studierte die Permeabilität bei 10 Fällen von Endarteritis obliterans, vor und nach Ausführung der Dietzschen Operation. Bei 9 Patienten wurde die lumbosacrale ambilaterale Sympathektomie, bei einem ausserdem auch die Resektion des untern cervicalen Ganglions vorgenommen. In allen Fällen sank bei der Brommethode der PQ. Der Sympathicus scheint also auf die Durchlässigkeit einen hemmenden Einfluss zu haben. — Frühere Untersuchungen sind zum Teil widersprechend, was wohl auf verschiedene Wirkung kleiner und grosser Dosen der bei Reizung

autonomer Nerven freiwerdenden Stoffe zurückzuführen ist. Darüber wie auch über den feineren Aufbau des autonomen Nervensystems haben erst die Untersuchungen der letzten Jahre Klarheit geschaffen, sodass auch die Beziehungen zur Blut-Liquorschranke erst jetzt aufgeschlossen werden können.

12. Innere Sekretion und B. L. S.

Ueber die Bedeutung der innern Sekretion liegen bis jetzt auch noch wenig Resultate vor. Bei Tieren soll zur Brunstzeit die Permeabiltät gesteigert sein. Bei Menschen soll zur Zeit der Menses und der Gravidität die Schranke herabgesetzt sein. Bei Schizophrenen wird über eine relative Steigerung der Durchlässigkeit während der Menstruation berichtet. *Von Rhoden* gibt an, dass Ovarialsubstanzen die Schranke herabsetzen, nach Ovariektomie soll dies ebenfalls eintreten (Stern). Thyreoidea-Substanz soll nach von Rhoden ebenfalls die Durchlässigkeit steigern. Anderseits gibt *Stern* an, dass nach Thyroidektomie der Widerstand der Schranke herabgesetzt sei. Bei Katzen und Kaninchen zeigte sich, allerdings erst 14 Tage nach der Operation, Durchlässigkeit für Kolloide, Thyroidingaben (von 0,15—0,7 g frische Drüse per kg) während 10 Tagen haben erst nach 5 Tagen zu Resistenzverminderung geführt. Man sieht, dass hier die Beziehungen nicht einfacher Art sind. Sowohl Entfernung der Drüse wie Fütterung von Drüsensubstanz verursacht Resistenzverminderung der Schranke.

Parathyreidektomie führt bereits 2 Stunden nach der Operation zu einer Durchlässigkeit für Kolloide und Kristalloide. Stern und ihre Mitarbeiter glauben, dass die Resistenzverminderung an den nervösen Symptomen nach Mitentfernung der Nebenschilddrüsen bei Kropfoperationen schuld sei. Ueberschreiten der Schranke und Eindringen der Toxine ins Gehirn wäre als Ursache der nervösen Symptome zumindestens nicht unwahrscheinlich.

13. Der Einfluss anderer körpereigener Wirkstoffe auf die B. L. S.

Zur Untersuchung über andere körpereigene Stoffe ist man auch bereits gegangen. Es wurde speziell der Einfluss der gefässwirksamen Körperzerfallsstoffe, resp. eines ihrer Repräsentanten, des Histamins, auf die Barriere studiert. Zentralnervöse Erscheinungen werden nach Insolation, Röntgenbestrahlung und verschiedenen innern Krankheiten beobachtet. *Sprockhoff* stellte sich die Frage, ob das nach Untersuchungen Dales u. a. hierbei entstehende Histamin die Resistenz der Barriere vermindert. Hundeversuche zeigten, dass Histamin den Fuchsin-S-Uebertritt in den Liquor begünstigt, z. T. um das Dreifache steigert. Bereits 1 Stunde nach Histamininjektion erscheint der Farbstoff im Liquor, das Maximum gewöhnlich nach 3 Stunden. Die kurze Zeit bis zum Erscheinen im Liquor spricht schon dagegen, dass der Farbstoff den Weg über die Gehirnkapillaren genommen hätte, abgesehen davon, dass dieser Weg überhaupt recht problematisch ist, wie bereits an anderer Stelle dargelegt worden ist. Die Einwirkung des Histamins ist eine direkte (Gefässwand), nicht etwa auf Anhäufung des Fuchsins im Blute und verlangsamte Ausscheidung zu begründen.

14. Bilirubin und B. L. S.

Bilirubin kann ebenfalls zu Resistenzverminderung der Barriere führen. Man kann bei Ikterus Bilirubin in einem Teil der Fälle im Liquor nachweisen. Hierbei kommt es nicht einfach auf den Gehalt im Blute an, wie Gündell und Jacobi gemäss ihrer Schwellenwerttheorie behaupten, sondern auch auf die Dauer, während der das Bilirubin auf die Schranke einwirken kann. Ugo *de Castro* fasst als hauptsächliche Faktoren für den Durchtritt des Bilirubins zusammen: Dialysierbarkeit des Gallenfarbstoffes, physikalisch-chemischer Zustand des Bilirubins, in den es ins Plasma übergeht, und Sperr-

funktion des histiocytären Systems (RES). — Da es sich zum mindesten um eine funktionelle Aenderung der Schranke handelt, wäre es interessant zu wissen, ob die Permeabilität auch für eine Reihe anderer Stoffe gesteigert wird.

15. Narkose und Permeabilität der B. L. S.

Colucci suchte den Einfluss der Narkose auf die Schranke im Kaninchenversuch zu ermitteln. Nach Fleischhacker und Scheiderer sollen Scopolamin, Veronal und Prolongal die Durchlässigkeit vorübergehend steigern. Colucci fand aber bei Luminal-, Veronal-Natrium sowie nach Morphin, selbst nach 40tägiger Verabreichung, Gehirn und Liquor nie von Trypanblau, das intravenös injiziert worden war, gefärbt. Die Permeabilität war erst im Endzustand der Vergiftung mit den Barbitursäurederivaten erhöht, bei Morphinvergiftung überhaupt nie.

16. Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Permeabilität der B. L. S.

Röntgenbestrahlung soll nach verschiedenen Autoren die Resistenz der Barriere vermindern, in einem Teil der Fälle handelt es sich um eine Schädigung des bestrahlten Gebietes, wobei toxische Produkte in den Kreislauf gelangen. *Kostyál* fand nach Röntgenbestrahlung fünf Stunden nach Zuckerbelastung keine Erhöhung desselben im Liquor, jedoch nach 24 Stunden. Aehnliches wurde für Uranin gefunden. Da dieser Stoff an Eiweiss gekoppelt ist, fällt sein Gehalt je nach den Eiweisstabilitätsreaktionen aus. Immerhin ist bemerkenswert, dass, während später Uranin nachgewiesen werden kann, dies unmittelbar nach der Bestrahlung nicht der Fall ist. — *Lasarew-Dubinskaja* und *Nilsen-Jalina* wiesen Salvarsan und Jodnatrium nach Bestrahlung im Liquor nach. Lasarew stellte die Anwesenheit von Salvarsan indirekt fest auf Grund von klinischen Ergebnissen, d. h. Wiederkehr von Pupillenreaktion bei progressiver Paralyse im Anschluss an Salvarsanmedikation und Bestrahlung des Kopfes. Salvarsan allein führte nicht zum Erfolg. Von Remissionen und teilweiser Besserung der organischen Symptome berichten Natanson und Nikitin. 1—2%ige Neosalvarsaninjektionen sollen an sich die Permeabilität ebenfalls erhöhen. — Das Nervensystem selbst ist nach Brunners Angaben, die von verschiedenen Autoren bestätigt worden sind, durch die Röntgenisation nicht beeinflussbar, jedoch die mesoglialen Elemente. Bei der Autopsie nach Tierversuchen wurden Extravasate der Kapillarwände ohne Kontinuitätstrennung beobachtet. Danach wäre eine Permeabilitätserhöhung durch Röntgenstrahlung auch ohne Schädigung des Schrankensubstrates möglich. — *Natansohn* und *Nikitin* sind aber auf Grund kritischer Sichtung der Literatur und eigener Versuche anderer Ansicht. Durch Röntgenshock werde die Schutzfunktion der Barriere nicht verändert (Test: experimentelle Methode Sterns), die beobachteten Steigerungen der Permeabilität seien mit Schädigung des Schrankensubstrates verbunden. Das Auftreten unspezifischer Permeabilitätssteigerung weise auf tiefgreifende Schädigung der Zellen hin. Auf alle Fälle bedürfe die therapeutische Anwendung weiterer Durcharbeitung. — Man wird jedenfalls die bisherigen Resultate weiter prüfen müssen. Sollte es sich wirklich in allen erfolgreichen Fällen um Schädigung des anatomischen Substrates der Barriere handeln, dann wäre die therapeutische Anwendung eine sehr beschränkte. Zu einer Preisgabe der Schutzfunktion der Schranke wird man sich nur ungern entschliessen.

Die Anwendung der Kurzwellen-Diathermie ist bereits erwähnt worden. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Erzeugung einer aseptischen Meningitis.

IX. Verschiebung der Permeabilitätsverhältnisse der B. L. S.

Schliesslich wären noch Momente zu erwähnen, die zu einer Verschiebund der Permeabilitätsverhältnisse führen. *Kral* und Mitarbeiter weisen darauf hin, dass es bei entzündlichen Krankheiten zu einer Verschiebung im Elektrolytgehalt des Liquors kommt, die nicht mit einer solchen im Blute parallel geht. Nächst den Eiweisswerten ist der Magnesiumgehalt der empfindlichste Indikator. Chlor und Magnesium nehmen um das 2—3fache im Liquor ab, obwohl die Permeabilität im allgemeinen erhöht ist. Bei nichtentzündlichen Erkrankungen konnten die Verfasser keine Aenderung des Elektrolytgehaltes beobachten. — Die aktive Kontrolle der Barriere scheint auch in diesem Falle aufrechterhalten zu sein, trotz Herabsetzung der PQ-Werte.

Hertschikowa, Ronell, Rossin und *Kono* studierten die Wirkung der Asphyxie auf die haemato-encephalische Barriere. Kalium, Calcium, Chlor, organischer Phosphor, Zucker waren deutlich vermehrt im Liquor. Interessant ist, dass das Verhältnis Kalium : Kalcium bei der akuten Asphyxie sinkt; wenn diese aber durch Einatmenlassen von Wasserstoff erzeugt wird, soll das Verhältnis Kalium : Calcium steigen. — Wir erfahren leider nicht, ob es sich um Veränderungen an der Barriere handelt, die mit einer Allgemeinstörung der Durchlässigkeit verbunden sind.

X. Uebersicht der Möglichkeiten einer Alteration der Permeabilität.

Fassen wir die Möglichkeiten einer Alteration der Permeabilität zusammen, so können wir etwa folgendermassen einteilen:

1. Störung der normalen Schrankenfunktion (Osmoregulation, Aenderung der Wasserstoffionenkonzentration, RES, endokrines System, etc.).
2. Einwirkung auf das morphologische Substrat mit Substanzen in toxischer Konzentration (Urotropin, Leuchtgas etc.).
3. Entzündliche Prozesse (auch künstlich erzeugt, z. B. durch intralumbale Injektionen, Diathermie u. a.). Bei genügend starkem Grade können auch die unter 1 und 2 genannten Faktoren zu entzündlichen Prozessen führen.

XI. Beinflussung der Bluthirnschranke im Speziellen.

Es wäre noch einiges über die Beeinflussung der Bluthirnschranke im Speziellen zu sagen. Lage und Mechanismus dieser Barriere sind bereits besprochen. Stern, die früher ihren Begriff der barrière hémato-encéphalique mit dem der Blut-Liquorschranke identifizierte, gebraucht den Ausdruck weiter, jetzt aber die Frage einer Trennung der beiden Schranken einfach noch offen lassend. Es sei nochmals an die Durchlässigkeit für Kolloide, die leichte Passage basischer, nicht aber saurer Farbstoffe erinnert. Von Toxinen geht durch das Kobra- und das Gift der Lämmerdysenterie. Es kommt hier wie bei den Farbstoffen auf die elektrische Ladung an: die Kationen passieren.

Entsprechend dem als wahrscheinlichst angenommenen Substrate der Schranke sind es vor allem gefässwirksame Stoffe, die auf die Permeabilität der Barriere Einfluss haben.

Der Effekt der Purinkörper ist bereits genannt worden.

Friedemann und *Elkeles* zeigten, dass sich mit Adrenalin und Hypophysin die Durchlässigkeit um das Fünffache steigern lässt. Als Test verwendeten sie Alkohol, Paraldehyd, Urethan, Strychnin und Kobragift. Stoffe, für welche die Blut-Hirnschranke impermeabel ist, sollen auch nach Adrenalininjektionen nicht übertreten. Dies scheint mir um so erstaunlicher, als durch andere Substanzen, z. B. Purinkörper, eine Permeabilisation für Neosalvarsan und Trypanblau festgestellt worden ist. Der Unterschied in der Wirkung auf die Schranke muss noch abgeklärt werden.

Vitamin D hat nach *Hoff* eine abdichtende Wirkung bei niederen Tieren, bei höheren erst nach Lädierung des Zwischenhirns. Als Anhänger der Theorie, dass nicht die Gefässe, sondern die diese umgebende Mikroglia und die Ganglienzellmembran selbst das anatomische Substrat der Blut-Hirnschranke seien, sieht er in diesem Verhalten eine weitere Stütze seiner Theorie. Eine Einwirkung auf die Gefässe scheint mir aber auch in Experimenten mit Vitamin D nicht auszuschliessen zu sein.

XII. Grundsätzliches zur Beeinflussung der Blut-Liquorschranke einerseits und der Blut-Hirnschranke anderseits.

Hoff hält den Liquor und Liquorraum hauptsächlich für Eintritts- resp. Abwehrorte von Infektionen, die pharmakologisch wirksame Beeinflussung des Gehirns aber müsse zur Hauptsache über den direkten Blut-Hirnweg erfolgen. Demgegenüber steht fest, dass auch ohne Anwesenheit von Antikörpern im Liquor Immunität gegenüber bestimmten Infektionen gefunden wurde. Es leuchtet ein, dass Infektionen, die auf dem direkten Blut-Hirnweg entstanden sind, auf dieselbe Weise beeinflusst werden müssen. Anderseits ist eine pharmakologische Einwirkung über den Liquor dann am Platze, wenn die zu beeinflussenden Nervenzellen auf diese Weise erreichbar sind.

B. Spezieller Teil.

I. Intoxikationen.

Den eigentlichen neurologischen Erkrankungen möchte ich Intoxikationen voranstellen, die sich durch eine Alteration der haematoencephalischen Barriere auszeichnen.

De Allende-Navarro hat 2 Fälle untersucht, die plötzlich ad exitum gekommen waren, wobei er speziell die pathologisch-anatomischen Veränderungen berücksichtigt hat. In beiden Fällen handelte es sich um stets gesunde, ca. 40jährige Männer. Bei dem einen (Chauffeur) handelte es sich um eine chronische Vergiftung, er starb plötzlich nach vorausgehender seelischer Verwirrung. Der andere (Monteur) erlitt eine akute Monochlormethan-Intoxikation und starb unter Krämpfen, Aufschreien und seelischer Verwirrung.

In beiden Fällen kam es zu einer Veränderung des mesodermalen Gewebes: Proliferation des Bindegewebes und der Zotten des Plexus chorioideus. Im chronischen Fall ging parallel dazu eine Veränderung des Nervengewebes, im akuten war fehlendes Ependym durch Neuroglia ersetzt. Von der Ventrikelseite nach der Peripherie zeigte sich eine Abnahme des wuchernden Gewebes. Die Alterationen entsprechen also dem Verlaufe der Liquorzirkulation. Die Gase hatten also die Blut-Liquorschranke passiert und darauf zu einer Schädigung im ZNS geführt, die den Tod des Individuums zur Folge hatte.

Hiermit fände sich nach Meinung des Autors eine Erklärung für die in andern Fällen sich einstellenden psychischen Störungen, z. B. rudimentäre Affektivität.

Im Gegensatz zu diesem Intoxikationswege scheint mir aber auch die Blut-Hirnschranke von Bedeutung bei Vergiftungen zu sein. So wird für die Pathogenese des nach chronischen Kohlenoxydintoxikationen auftretenden Parkinsonismus eine Schädigung der Arteria strio-lenticularis angenommen.

Shachnoskaya vergiftete Kaninchen, Meerschweinchen und weisse Mäuse durch Einatmenlassen von Benzindämpfen. Es zeigte sich mittels Trypanblau und eisencyansaurem Natrium als Indikator eine Steigerung der Permeabilität, die 3 Monate vor den Erscheinungen im Blute auftrat. Wir hätten darin somit ein Frühsymptom der Benzinvergiftung zu erblicken.

Berman und *Kolik* fanden eine gesteigerte Permeabilität bei Bleiintoxikationen, und zwar sowohl bei akuter wie bei chronischer. Die Grenzen zwischen akuter und chronischer Vergiftung verwischen sich offenbar wegen einer kumulativen Wirkungsweise des Bleis. — Bei Kohlenoxydvergiftung ist

nach *Stern* und ihren Mitarbeitern der Widerstand der Barriere ebenfalls vermindert.

II. Meningitis.

Bei Meningitis ist die Permeabilität der Blut-Liquorschranke allgemein stark erhöht, alle Formen, auch die nicht bakteriellen, zeigen dies Verhalten. Ausser durch die Brommethode ist die Durchlässigkeit für andere Stoffe, speziell für Nitrate und Farbstoffe, eingehend studiert worden. So haben *Koyama* und *Masakuni* am Kaninchen bei nicht bakterieller, künstlicher Meningitis 52 Farbstoffe ausprobiert. Die Permeabilität war stets erhöht und beschleunigt. Weiterhin war die Passage abhängig vom Diffusionsvermögen, elektrischer Ladung, Lipoidlöslichkeit. *Mader* wandte Prontosil therapeutisch bei Meningitis der Kinder an, um so die endolumbale Behandlung zu umgehen. —

Bickel untersuchte 82 Fälle von tuberkulöser Meningitis. Auch hier war die Durchlässigkeit, besonders auch für Nitrate erhöht. Mestrezat gibt Werte zwischen 38—55 mg pro Liter an, Widal weist auf die erhöhte Permeabilität für Jodkali hin. Bickel betont aber, dass weder auf diesem Befund allein, ebenso wenig wie auf den andern Einzelbefunden im Liquor — mit Ausnahme des Bazillus Koch selbst — bereits die Diagnose beruhen dürfe. Druck, Zellbild, chemische Untersuchungen, Permeabilität und biologische Reaktionen zusammen können dagegen Aufschluss über die Natur der Krankheit geben. Die Chloride sind trotz gesteigerter Permeabilität stark vermindert. Der Zucker nimmt bei fortschreitender Krankheit ebenfalls ab. — In einem Falle, mit positiver Wassermannscher Reaktion im Blute, war diese auch im Liquor positiv; wohl ebenfalls ein Zeichen gesteigerter Permeabilität. Es muss aber erwähnt werden, dass in 2 Fällen bei negativer Reaktion im Blut positive im Liquor zu finden war — bei Abwesenheit jedes syphilitischen Zeichens (Anamnese, klinisch, Sektion). —

Auf die differentialdiagnostische Bedeutung der Permeabilität zur Unterscheidung zwischen epidemischer Meningitis und Poliomyelitis wird bei Besprechung dieser Krankheit eingegangen.

III. Angeborene Krankheiten des ZNS.

Weiss und Mitarbeiter untersuchten 40 Kinder zwischen 0 und 4 Jahren mit verschiedenen angeborenen, intrauterin überstandenen organischen Erkrankungen des ZNS. Der Gehalt des Liquors an anorganischem Phosphor und an Calcium waren vermindert bei Erhöhung der Phosphormenge im Serum. Bei hereditären Erkrankungen war der Phosphorgehalt normal. Das Verhältnis Kalium zu Calcium war höher als der Norm entspricht. Nach Ansicht des Verfassers ist dieser Umstand eine Ursache der epileptischen und hypertonischen Zustände bei diesen Kranken. Laesionen des ZNS von verschiedener Aethiologie sollen keine Unterschiede im Funktionszustand der Barriere zeigen. — Dies erscheint mir um so erstaunlicher, als man bei postfetalen Erkrankungen je nach Aethiologie verschiedene Werte findet. Leider fehlen in der genannten Arbeit Angaben über den PQ für Brom.

In einem Falle von angeborenem Hydrocephalus, bei dem keinerlei Befunde für eine Mitbeteiligung der Hypophyse sprachen, bestimmte *Roeder* nach Auftreten von Liquorrhoe nasalis in einer Reihe von Versuchen die Permeabilität. Die Waltersche Brommethode ergab eine PQ von 1,1, die Plautsche Cholesterinbestimmung 0,5 bis 0,6 % im Liquor, 76,9 % im Blut.

(Erhöhung im Liquor auf ca. das Doppelte.) Die Möglichkeit einer intramuralen Cholesterinentstehung muss offen gelassen werden (Plaut in seiner Kritik zu Versuchen Büchlers). In diesem Falle ist die Erhöhung aber wahrscheinlich auf die Permeabilität zu begründen.

Dabei war nach Typhusschutzimpfung kein Uebergang, weder von Agglutininen, noch von Haemolysinen, noch von Baktericiden festzustellen, trotz Vermehrung dieser Körper im Blute:

Datum	Bemerkungen	Typhus-Agglutinine		Haemolysine		Bactericide	
		Blut	Liquor	Blut	Li	Blut	Li
30. 11.		1:20 ±	—	0,1 +	—	+	—
4. 12.	nach Typhus-Schutzimpfung	1:40 ±	—	0,025+	—	++	—
10. 12.		1:80 ±	—	0,025+	—	++	—
17. 12.		1:160 +	—	0,025+	—	++	—
21. 12.		1:200 +	—	0,025+	—	++	—
9. 1.		1:400 +	—				
14. 1.		1:1600+	—	0,025+	—	++	—
	i. v. Inj. v. Typh. Vacc.						
21. 1.	nach mehr. Fieberanstiegen	1:3200+	—	0,025+	—	++	—
29. 1.		1:6400+	—	0,025+	—	++	—

Wir sehen, dass selbst nach intravenöser Injektion der Vacine weder Agglutinine noch Haemolysine noch Bactericide im Liquor nachzuweisen waren. Der hohe Permeabilitätsquotient scheint in diesem Falle ohne Einfluss auf die Passage der genannten Körper zu sein. — Nach neueren Untersuchungen sollen aber Permeabilitätsbestimmungen nicht immer über die Immunlage des ZNS Auskunft geben, da man von einer lokalen Entstehung der Antikörper spricht. Anderseits lassen die Schutzversuche von Fasold und Grossmann mit Diphtherietoxin und -antitoxin den direkten Blut-Hirnweg annehmen. Ein mit dem ZNS in Kontakt kommender Stoff braucht keineswegs im Liquor nachweisbar zu sein (wie Stern annimmt), dies soll im speziellen auch für Immunkörper gelten. —

Ein ungewöhnlich hoher PQ ist von *Disertori* in einem Falle von Hydrocephalus internus beschrieben worden. Es handelte sich um ein cystisches Gliom des Kleinhirns,, das eine Blockade des 4. Ventrickels verursachte. Der PQ für Brom betrug 5,05! Der Verfasser fand Unterschiede des PQ in den einzelnen Liquorportionen, die er nicht mit der Liquordynamik, sondern mit der verschiedenen Permeabilität der entsprechenden Niveaus in Zusammenhang brachte.

Die Ergebnisse der Untersuchungen bei angeborenen Krankheiten des ZNS sind also noch dürftig und haben für diese Krankheiten selbst noch wenig praktische Bedeutung gewonnen, wenn sie auch für andere Fragen der Schrankenfunktion wertvoll sind.

IV. Metalues.

Sowohl in diagnostischer wie in therapeutischer Hinsicht haben die Permeabilitätsbestimmungen in dieser Gruppe nicht geringe Bedeutung erlangt. Die Resistenz der Schranke ist bei den metaluetischen Erkrankungen in einem hohen Prozentsatz der Fälle vermindert. In der Mehrzahl tritt nach Besserung des Leidens Angleichung des PQ an die Norm ein, Abweichungen von dieser Regel sind aber keine Seltenheit.

Nach *Weils* und *Hauptmanns* Metaluestheorie spielen die Abwehrverhältnisse des Körpers im sekundären Stadium der Lues eine entscheidende Rolle bei der Genese der metaluetischen Erkrankungen. Wo diese sich zu schwach äussern, ergibt sich die Notwendigkeit, sie zu steigern. Dies Prinzip findet auch bei der Metalues Anwendung, wo nicht nur eine Anreicherung der Spirochäten im ZNS, sondern auch toxische Momente eine Rolle spielen. Die durch diese selben toxischen Faktoren gesteigerte Permeabilität wird durch Malariatherapie wieder herabgesetzt. Hauptmann sieht darin einen Hinweis auf die Pathogenese der Metalues.

Sicher ist der toxische Einfluss auf die Barriere eine Erscheinung der Metalues. Er braucht aber nicht die Ursache der Krankheit zu sein, es kann sich ebenso gut um zwei parallele Auswirkungen handeln. Auch beim Normalwerden der Schranke kann es sich auch um einen Teilerfolg der Therapie handeln, der seinerseits wiederum nicht Bedingung der Besserung der Krankheit zu sein braucht.

1930 erklärte *Walter* bei Gelegenheit des Postulates einer Trennung von Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke, dass die Malariawirkung auf die progressive Paralyse noch nicht abgeklärt sei. Man müsse eine Shockwirkung annehmen, wobei die Zellen des ZNS und der Glia für die Aufnahme von Medikamenten oder Farbstoffen durchlässig würden. Dabei werde wohl die Blut-Hirnschranke überschritten, obwohl die Blut-Liquorschranke trotz negativer Farbstoffpassage nicht undurchlässig sei. Der Weg über den Liquor sei unwahrscheinlich, da intralumbale Salvarsaninjektionen viel weniger wirksam sind als intravenöse Gaben bei Malariatheapie.

Anatomisch konnte weder eine etwa zu vermutende Malariameningitis noch sonst ein Stützpunkt für eine Heilentzündung gefunden werden *(Bielschowsky* und *Lehoszky).* Nach Lehoszky sind von Malaria höchstens mässige Gliavermehrung, Nervenzelländerungen bezw. geringe perivaskuläre Blutungen zu erwarten. Demgegenüber stehen die Befunde *Laverans:* stark ausgeprägte Erweiterung und Blutüberfüllung der Gefässe des Gehirns und der Meningen, Veränderung ihres Endothels, zuweilen durch Pigmente oder Plasmodien verstopft, Blutergüsse. Nervenzellen zeigen Tigrolyse, Auflösung der Nisslschen Granula. Entsprechend diesen Befunden war häufig Lymphocytose im Liquor und eine Aenderung der Goldsolreaktion zu finden. Mit der Kupierung der Malaria waren sämtliche Phänomene verschwunden. Die klinischen Symptome von Seiten des Nerensystem bei Malariabehandlung: Krämpfe, Myasthenie, Psychosen fänden so ihre Erklärung.

Eine Blockade des RES spielt nach Lehoszkys Nachprüfungen rein unter Malariawirkung stehender Fälle eine unbedeutende Rolle, was von Bremer, Stern-Belkina-Zlatowierow bestätigt worden ist.

Vonkennel studierte die Malariaimpfwirkung unabhängig von luet. Erkrankungen, indem er diese Therapie bei Fällen hartnäckiger Gonnorhoe anwandte. Es war stets das extramurale Symptom zu beobachten: normaler Zell- und Eiweissgehalt des Liquors bei erniedrigter PQ. Nach der Malaria zeigt sich wieder normale oder gesteigerte Resistenz der Barriere.

Bei der Rekurrenstherapie konnte derselbe Autor am selben Material ebenfalls ein Sinken des PQ, dabei aber in einem Teil der Fälle eine Rekurrensmeningitis feststellen, ohne dass es aber zu neurologischen Erscheinungen gekommen wäre (Pupillenveränderungen, Paraesthesien, Perineuritis, Fazialisparesen, Herpes zoster), die bei der Rekurrenstherapie der Paralyse auftreten können.

Bemerkenswert ist, dass der PQ bedeutend langsamer als nach Malariatherapie zur Norm zurückkehrt.

Bieling und Weichbrodt haben schon 1921 erhöhte Permeabilität für X19-Agglutinine bei Rekurrens nachgewiesen, doch führten sie dies fälschlicherweise auf produktiv-entzündliche Veränderungen in den zentralen Gefässen und Meningen zurück.

Gellhorn meint, dass das Permeabilitätsproblem stets ein allgemeinphysiologisches sei und deshalb die vermehrte Durchlässigkeit bei allen Zellen zum Ausdruck komme.

Darauf fusst Gänssleins Hautblasenmethode, die in Vonkennels Malariaversuchen an Gonnorhoekranken stets erheblich verkürzte Blasenzeit, d. h. gesteigerte Permeabilität ergab.

Vonkennels schon 1926 geäusserte Meinung, dass die Permeabilitätssteigerung der Zellgrenzschichten sich als ein wesentlicher obligater Faktor im Mechanismus der modernen Fiebertherapie erweise, können wir auch heute noch beipflichten, anderseits steht ausser Zweifel, dass die Permeabilitätssteigerung, wenn sie auch eine allgemeine ist, für das ZNS stets eine Modifikation erfährt, wie wir aus den Farbstoff- und andern Tests ersehen konnten.

Das Verhalten der Blut-Liquorschranke während der Malariabehandlung hat zu prognostischen Schlüssen verleiten lassen. Ist der PQ vor der Kur meist unter 2,9, so sinkt er während ihrer Dauer noch weiter und steigt nach deren Beendigung zur Norm oder noch höher. *Blum* hat daraus bereits prognostische Schlüsse ziehen wollen. Er glaubte eine Zunahme der Permeabilität parallel mit der Anzahl der Fieberanstiege festzustellen. Nach Abschluss der Fieberbehandlung sei der PQ erhöht bei Besserung, vermindert bei Verschlechterung des klinischen Zustandes. Der PQ sei ein Indikator für Schwere resp. Besserung des Krankheitszustandes. Eine Kongruenz zwischen klinischem und serologischem Befund einerseits, PQ anderseits, derart, dass je stärker die klinischen und serologischen Erscheinungen, desto kleiner der PQ sei. konnte jedoch von andern Autoren, speziell von *v. Rhoden* nicht bestätigt werden. Demzufolge seien auch prognostische Schlüsse nie mit Sicherheit gewinnbar. Blums Material war zu klein, weshalb er zu den unhaltbaren Ergebnissen kam.

Ein in der Mehrzahl der Fälle von progressiver Paralyse niedriger PQ wurde von einer Reihe von Autoren gefunden, so von Kral, Kroll-Fedoroff, von Kafka in 90 % der Fälle, von Rhoden in 80 %, dann auch von *Walter*. Dieser berichtet schon 1925 von Beziehungen des PQ zum klinischen Bilde. Er wagte aber noch nicht, weitgehende Schlüsse zu ziehen, da er nur über ein Material von 34 Fällen von Lues verfügte. Die Fälle ohne neurologischen und serologischen Befund — es sind allerdings nur wenige — zeigten keine Veränderung des PQ. Bei Meningitis luetica war die Durchlässigkeit weitgehend vom Grade der Entzündung abhängig. Die Beziehungen der Permeabilität zu den Liquorreaktionen konnte Walter damals in Anbetracht des geringen Materials noch nicht darstellen. Hingegen wies er bereits den deutlichen Einfluss der Malaria nach.

Auch *Dretler* (1932) drückt sich in Bezug auf das Verhältnis der Permeabilität zu den Liquorreaktionen und dem klinischen Bild noch vorsichtig aus. Bei seinen 90 Fällen ergab sich nach der Malariatherapie konstant ein Steigen des Durchlässigkeitsquotienten. Der Parallelismus zur Besserung des Geisteszustandes sei wahrscheinlich, möglich sei auch ein gleichzeitiges Zurückgehen der positiven Eiweissreaktionen und der Pleocytose im Liquor.

Vonkennel gab ein Sinken des PQ während der Malariakur auf 2,8—2,2 und Wiederansteigen nach den Anfällen, erst recht aber bei Latentwerden resp. Heilung der Paralyse, zur Norm und darüber hinaus an. Da dieser Ver-

lauf die Regel in seinen Fällen war, glaubte auch er, wenigstens prognostische Schlüsse aus dem Quotienten auf den Fieberablauf ziehen zu können.

Ueber die Beziehungen der Permeabilität zu den Liquorreaktionen und dem klinischen Bild im Verlaufe der Malariatherapie unterrichten am besten die Angaben *von Rhodens*. Dieser Autor will zwar noch nichts Abschliessendes sagen, da er sein Material von 437 Paralytikern nicht für ausreichend hält. Das von Walter vermutete und von Blum behauptete gesetzmässige Verhalten zwischen klinischem Bilde und Permeabilität konnte nicht gefunden werden.

Interessant ist die Angabe über das Verhalten der Paralytiker nach Lumbalpunktion, vor und nach Malariabehandlung. Nachher im Gegensatz zu vorher eine auffallende Intoleranz, die derjenigen bei Schizophrenen gleicht. Die Permeabiltät, die vorher eine erhöhte ist, ist nachher meist herabgesetzt und erreicht Werte wie bei Schizophrenen. Die Abdichtung der Schranke wäre demnach ein plausibler Grund für das intolerante Verhalten gegenüber der Punktion.

Die Permeabilität ist neben dem cytologischen Befunde der zeitlich erste Faktor, der eine Sanierung zeigt. Auch bleibt das Sanierungstempo bei diesen beiden Faktoren gegenüber dem der anderen beschleunigt.

Humorales Paralysesyndrom und Permeabilität gehen, je später nach dem Beginn der Malariaepidemie man den Zeitpunkt nimmt, um so mehr parallel. Man darf jedoch nicht so weit gehen, eine absolute Parallele anzunehmen oder gar einen absoluten Parallelismus zwischen klinischem Befunde und Permeabilität zu behaupten, noch weitgehende prognostische Schlüsse zu ziehen, wie Malamud und Wilson es getan haben. (In 29 Fällen humoraler Totalsanierung war in keinem einzigen Falle die Permeabilität noch gesteigert. Umgekehrt, aus normaler Permeabilität auf übrige Totalsanierung zu schliessen, ist selbstverständlich nicht zulässig.)

Von Rhoden beschreibt auch seltene Fälle, die trotz klinischer Sanierung fortwährendes Sinken des PQ zeigten. Eine Erklärung dieser Tatsache steht bis jetzt noch aus. Von physiologischer Seite wird hauptsächlich eine Stimulation der Endothelzellen der Hirnkapillaren für die gesteigerte Permeabilität verantwortlich gemacht (sicher nachgewiesen), nach Abklingen der Malarianachwirkung müsste also eigentlich wegen Ausbleibens der Stimulation die Durchlässigkeit nicht mehr gesteigert sein. In Fällen mit bleibend tiefem PQ trotz übriger Sanierung könnte es sich um irreversible anatomische Veränderungen der Barriere handeln, der Nachweis müsste allerdings erst erbracht werden.

Nach von Rhoden eignet sich die Permeabilitätsbestimmung für prognostische Zwecke am wenigsten, da sie labiler als die Liquorreaktionen ist. Der PQ bessert sich viel rascher als jene und ist nach einer Statistik von Rhodens im 4.—6. Jahre der Behandlung normal oder sogar erhöht bei noch progredienten Fällen. Ausserdem ist er therapeutischen Einflüssen am leichtesten zugänglich. Immerhin ist als positives Ergebnis zu buchen, dass nach der Erfahrung von Rhodens und seiner Mitarbeiter Fälle mit konstant abnehmender Permeabilität nach Beginn der Therapie einen günstigen Verlauf nehmen.

Um das Sinken des PQ während des Malariaanfalles zugleich auch für die medikamentöse Therapie auszunützen, betont *Walter*, die Mittel möglichst im Anschluss an die Fieberattacke zu geben. Nach Kolle soll Wismuth unmittelbar vor dem Anfall verabreicht werden, um den ersten Resorptionsschub mit der Steigerung der Durchlässigkeit zu vereinigen.

Es scheint dies Vorgehen zunächst auf der Annahme zu beruhen, die Beeinflussung der Paralyse fände über den Liquor statt. Wenn aber Walter, als

Anhänger der Theorie, die Blut-Hirnschranke spiele die Hauptrolle, gerade die Ausnutzung der gesteigerten Permeabilität für die Anwendung von Medikamenten empfiehlt, dann muss er wohl auch eine gleichzeitige Resistenzverminderung der Blut-Hirnbasis resp. der Membran der Ganglienzellen selbst annehmen.

Wie wirkt sich die Permeabilitätssteigerung für den Durchtritt von Medikamenten, z. B. Arsen, aus? *Paulian* gibt auf Grund wiederholter Bestimmung der Werte bei progressiver Paralyse darauf Antwort:

1. Injektion von 0,45 Neosalvarsan intravenös
2. Bestimmung der Arsenmenge

	vor Mal.-Ther.	nach Mal.-Ther.
a) im Liquor		
nach 1 Stunde	1,0—1,8	0,2—0,6
„ 4 Stunden	1,8—2,4	0,8—1,2
„ 10 „	0,8—1,6	0,4—0,8
b) im Blut		
nach 1 Stunde	20—45	13—35
„ 4 Stunden	13—18	10—16
„ 10 „	8—11	7—10
c) im Urin		
nach ½ Stunde	40—60	40—63
„ 1 „	20—30	32—45
„ 4 Stunden	9—14	10—17
„ 10 „	5—7	5—9

Durch die Behandlung wird also die Permeabilität stark herabgesetzt, Arsen kann nachher nur in bedeutend geringerer Menge passieren. Die zum Vergleich herangezogene Bestimmung in Blut und Urin zeigt, dass die Ausscheidung nach der Behandlung kaum verändert ist, während die Aufnahme ins Blut ebenfalls verringert ist. Dass aber der geringere Gehalt im Blute nicht der Hauptgrund des reduzierten Ueberganges von Arsen in den Liquor nach der Malariakur ist, zeigen die Werte nach 4 Stunden: trotz ungefähr gleichem Gehalt im Blute eine bedeutende Herabsetzung im Liquor nach der Kur.

Ein ähnliches Verhalten der Barriere, jedoch bedeutend schwächer, tritt nach Vaccinebehandlung zutage (Typhus).

Intramusculäre Injektion von Acetylarsen.

	Liquor vor Vaccine-Ther.	nach Vaccine-Ther.
nach 1 Stunde	0,8—1,2 mg%	1,0—1,7 mg%
„ 4 Stunden	1,6—2,0 mg%	1,8—2,3 mg%
„ 24 „	0,5—0,9 mg%	0,7—1,0 mg%

(nach Paulian und Tanasesco)

Wittenberg gelang es, durch Ephedrininjektion die Barriere für Arsen permeabel zu machen, dies gelang jedoch nur in Fällen von Syphilis mit Beteiligung des Nervensystems, bei sonstiger Lues gelang dies nicht. — Es handelt sich hier offenbar um einen Faktor, der nur bei einer bereits gestörten Schrankenfunktion wirksam ist.

Da Alkohol die Barriere leicht passiert und im Liquor in stärkerer Menge als im Blute auftritt (Nicoloux), wollten Tourraine, Gautier und Bourdeau dadurch den Arsenübertritt erzwingen. Die Resultate waren jedoch negativ (allerdings nur ein paar Fälle).

Wird durch Chinin die Malaria coupiert, dann ist ebenfalls das Verhalten der Schranke von Bedeutung. *Manca* hat an Hundeversuchen die ge-

ringe Permeabilität für Chinin nachgewiesen, sowohl bei oraler, intramusculärer wie bei intravenöser Verabreichung. Beim letztgenannten Modus ist die Durchlässigkeit relativ am grössten. Durch Injektion von Urotropin und Natriumsalicylat konnte die Passage von Chinin gesteigert werden. Dass auch andere Permeabilitätsmethoden hier erfolgreich sein können, ist wahrscheinlich, bis jetzt aber in der Literatur nicht beschrieben worden.

Von diagnostischem Interesse, was die progressive Paralyse betrifft, ist auch die Durchlässigkeit für Haemolysine. *Piolti* gibt an, dass bei dieser Krankheit Hammelblutamboceptoren konstant im Liquor sind. Auch die anderen Amboceptoren, die sich im menschlichen Blute befinden, sollen in diesem Falle regelmässig in die Cerebrospinalflüssigkeit übertreten. Bei andern Krankheiten sollen Amboceptoren für Pferde-, Meerschweinchen-, Kaninchen- und Schweineblut nie im Liquor vorkommen. Ob sie wie der Hammelblutamboceptor pathognostisch für parenchymatöse Lues sind, ist nicht untersucht worden. Für die Menge der übertretenden Amboceptoren ist die Konzentration im Blute weniger wichtig als die Beschaffenheit der Meningen. Auch eine gewisse Quantität Komplement sei bei progressiver Paralyse immer vorhanden.

Inwiefern auch der Blut-Liquorweg für die Therapie Berechtigung hat, zeigt eine Arbeit von *Cestan, Riser* und *Laborde*. Diese Autoren zeigten zunächst — wie durch andere Methoden auch Sicard und Cestan —, dass eine Absorption durch die spinalen subarachnoidalen Räume stattfindet, ferner dass das Reaktiv die Vorderhörner nicht erreicht, jedoch die Wurzeln, speziell die hintern, und zwar bis zur Eintrittszone ins Mark. Diese Lokalisation entspricht der der Tabes und lässt daher speziell frische Tabes sowie auch Radikulitiden für eine intraspinale Therapie geeignet erscheinen.

Auf dem Niveau der Subarachnoidalräume des Gehirns hat ein intrameningeale Therapie nur Aussicht, wenn es sich um Meningitiden, um solche der Basis handelt, entsprechend der Verteilung des Reaktivs im Experiment. Das Parenchym kann nicht wirksam erreicht werden. — Ebenso wie die intraspinale Therapie hier indiziert ist, kann in diesem Falle eine Steigerung der Schrankendurchlässigkeit angestrebt werden.

Ein recht interessantes Verhalten zeigt die Takata-Reaktion (Staub-Jezler). Diese ist nämlich bei positivem Ausfall im Liquor (Metalues) nie zugleich auch im Blute positiv, wenn nicht auch noch eine Leberzirrhose vorliegt. Umgekehrt ist bei positivem Ausfall im Blut die Reaktion im Liquor negativ, wenn es sich nicht um Tabes oder progressive Paralyse handelt.

Dieses Verhalten zeigt ausserdem wiederum die aktive Kontrolle der Barriere, die selbst bei gestörter Funktion noch vorhanden ist. Die Wichtigkeit der Schranke erheischt es, dass jeder Eingriff wohl durchdacht sein muss, denn es darf nie vergessen werden, dass bei herabgesetzter Schranke auch Toxine passieren und zum ZNS gelangen können, ausserdem aber auch die Regulation der Stoffzufuhr gestört ist. Vermindern wir also die Resistenz der Barriere durch irgend einen Eingriff, so darf es sich in den meisten Fällen nur um eine reversible Alteration handeln.

V. Epilepsie.

Wie die Aethiologie dieser Krankheit eine verschiedene ist, so zeigt auch die Durchlässigkeit der Schranke ein ungleiches Verhalten. Ob hier aber eine Beziehung vorliegt, kann bis jetzt nicht entschieden werden. Katzenelbogen berichtet von 87 Fällen von Epilepsie. 48 davon wiesen normale, 24 leicht, 12 stärker gesteigerte Permeabilität, 3 verminderte auf. Chacenko fand bei genuiner Epilepsie normale Werte. *Von Rhoden* berichtet über ein Material

von 82 Fällen. In 44 % sei die Durchlässigkeit normal, in je ca. 30 % gesteigert resp. vermindert. Einige Autoren (Jacobsen 1932, Schjott 1931, Münch-Petersen 1930) weisen darauf hin, dass der Zuckergehalt nach einer Belastung bei Epileptikern im Cysternenliquor — bei minimalem Anstieg im Lumballiquor — verhältnismässig stärker zunehme als bei Gesunden. Von Rhoden konnte bisher keine Beziehung der Permeabilität zu Alter oder Krankheitsdauer ableiten. Es schien ihm auch, dass die Zahl der Anfälle nicht mit der Permeabilität in Zusammenhang gebracht werden könne. Ebenso wäre eine Beziehung der Anfälle zur Durchlässigkeit der Schranke nicht festzustellen.

Prados y Such wies aber eine Beziehung der Permeabilität der Blut-Hirnschranke zu experimentellen Krampfanfällen nach. Er injizierte Katzen jeden Tag oder jeden zweiten Tag Trypanblau in physiologischer Kochsalzlösung intravenös, jeweils 10 ccm 1%ige Lösung, total 80 ccm, was von den Tieren an sich glatt vertragen wird. Ausserdem injizierte er sofort nach dem Trypanblau Monobromcampher und erzielte dadurch jeweils Krampfattacken. Es folgte die Sektion, makroskopische und mikroskopische Untersuchung des Gehirns. Bei den Kontrolltieren, denen Trypanblau, nicht aber Campher injiziert worden war, blieb das Gehirn weiss, bei den andern sah dieses diffus blau aus, die graue Substanz intensiver als die weisse. Auch bei schwacher Vergrösserung erschien die Substanz noch diffus blau, jedoch waren die Kapillaren viel stärker gefärbt. Bei stärkster Vergrösserung endlich konnte man erkennen, dass die Grundsubstanz weiss geblieben war, dass das Gehirn sich im Zustand «diffuser Durchtränkung» befand, d. h. der Farbstoff sich im Capillarlumen und den Adventitiazellen der Capillaren oder in den Leukocyten angehäuft hatte. Eine granuläre Speicherung trat nur bei ganz wenigen Ganglienzellen auf (Diffusfärbung infolge schwerer funktioneller Schädigung der Zellen). Wohl sind auch öfters ein Brüchigwerden der Capillaren infolge des Krampfanfalles und daher Blutergüsse zu konstatieren, aber die diffuse Färbung des ganzen Gehirns ist nicht darauf zurückführbar, sondern muss auf allgemeine Erhöhung der Permeabilität bezogen werden. — Betreffs des Mechanismus ist noch aufzuklären, ob die gesteigerte Permeabilität auf einer Resistenzverminderung der Schranke oder auf Uebergang des Trypanblaus in einen feineren Dispersionsgrad beruht. —

Leider hat man von weiteren Untersuchungen von Prados y Such nichts mehr gehört, wahrscheinlich wegen der Kämpfe in Spanien. Wir wollen jedenfalls festhalten, dass beim experimentellen Krampfanfall eine gesteigerte Permeabilität auftritt. Danach müsste ein Uebertritt von Medikamenten im Anfall die optimale Bedingung finden. Anderseits wäre ein Passieren von Toxinen ebenfalls in diesem Augenblick am besten möglich und bildet daher vielleicht die Ursache der im Anschluss an Anfälle sich verschlimmernden Demenz.

In der bis jetzt üblichen Bromtherapie spielt die Permeabilität insofern eine Rolle, als man gleichzeitig eine Einschränkung der Kochsalzzufuhr anordnet. Der dadurch verminderte Chlorionengehalt — nicht nur im Blute, sondern auch im Liquor — ist die Hauptbedingung der Bromanreicherung im Liquor (siehe auch Einstein im allgemeinen Teil).

VI. Poliomyelitis.

Da bekannt ist, dass bei allen Meningitisformen der Widerstand der Blut-Liquorschranke herabgesetzt ist, lag es nahe, dieses Moment auch bei Poliomyelitis epidemica zu untersuchen. Es sind bei dieser Krankheit Meningeal-Zustände beschrieben; die Zellen scheinen jedoch in diesen Fällen aus

den Subarachnoidalräumen zu stammen (ev. auch aus den perivasculären Spalten). Die Kommunikation dieser soeben genannten Räume soll an Resultaten bei der Heine-Medinschen Krankheit schuld sein, die von einer gesteigerten Durchlässigkeit der Schranke berichten. Es galt festzustellen, ob und in welchem Ausmass dies der Fall ist; denn nur eine deutliche Resistenzverminderung könnte die Passage einer neutralisierenden Substanz aus dem Blut in den Liquor erlauben.

Flexner und Amos vermuteten, dass eine Läsion der Barriere für die Pathogenese von Wichtigkeit sei, da sie nicht immer ein Uebertreten des Virus nachweisen konnten. — *Lennette* und *Hudson* hatten schon im Jahre 1935 mit Affenversuchen nachgewiesen, dass für die Pathogenese die Intaktheit des Nervus olfaktorius von entscheidender Bedeutung ist. Nach dessen Durchschneidung gelang es nämlich selbst bei Injektion grosser Mengen von Virussuspension nicht, über den Blutweg Poliomyelitis zu erzeugen. In neuesten Versuchen an Affen (Macaccus mulatta) zeigten dieselben Autoren, dass erst nach Verletzung von Nerven, selbst nach Durchschneidung peripherer Stämme, durch an und für sich subinfektiöse Dosen intravenös injizierter Virussuspension in einem hohen Prozentsatz der Fälle Poliomyelitis zum Ausbruch kam, während die Kontrolltiere gesund blieben. Nicht immune Tiere, denen intracerebral das Virus injiziert worden war, wurden stets krank. Das Virus vermag also bei Tieren mit intakten Nervensystemen die Blut-Liquorschranke nicht zu passieren.

Wie verhält sich nun die B. L. S. während der Krankheit? Das Fehlen von neutralisierenden Substanzen im Liquor während der Krankheit (Flexner und Amos) trotz häufigem Vorhandensein im praeparalytischen und paralytischen Stadium beim Menschen (Harmon, Harkins u. a.) schien für Intaktheit der Barriere während der Krankheit zu sprechen. Ein Nichtpassieren ist aber nicht von der Schranke allein abhängig, wie z. B. Doerr und Kon für Diphtherie nachgewiesen haben. Für die Intaktheit der Barriere sprechen aber weitere Untersuchungen. Shaugnessy, Grubb und Harmon konnten durch Prüfung mit verschiedenen Antikörpern nie einen Uebertritt in den Liquor oder das Rückenmark feststellen, mit Ausnahme vom Diphtherieantitoxin, das aber auch normalerweise passiert, wie m. E. aus der wirksamen prophylaktischen Injektion gegenüber experimenteller intracerebraler Diphtherietoxin-Einspritzung hervorgeht.

Weiteren Aufschluss geben die Experimente von *Harmon* und *Krigsten.* Diese erzeugten bei Affen (Macacca mulatta) Poliomelytis und wandten 4 Tests an: 2 diffusible Substanzen (saures Fuchsin und Kaliumnitrat) und 2 kolloidale Farbstoffe (Kongorot und Trypanblau). Sowohl im praeparalytischen als auch im paralytischen Stadium wurden Liquorproben entnommen, gleichzeitig wurden dieselben Tests bei einwandfreien Kontrolltieren derselben Species angewandt, bei denen man durch intracysternale Injektion von Pferdeserum eine aseptische Meningitis erzeugt hatte. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Testsubstanz	Poliom. Affen		Norm. Affen		Kontrollt. m. steril. Meningitis	
	Totalzahl	Anzahl mit Testsubst. im Liquor	Totalzahl	Anzahl mit Subst. im Liquor	tot.	Anzahl mit Subst. im Liqu.
Saures Fuchsin	6	0	6	0	2	2
Kongorot	9	0	5	0	7	6
Trypanblau	6	0	4	0	6	0
Kaliumnitrat	8	3	4	0	3	2

Die Substanzen, die bei den Kontrolltieren mit steriler Meningitis im Liquor nachzuweisen waren, fanden sich also nicht bei Poliomyelitis, weder im praeparalytischen noch im Stadium der Lähmungen. Nur Nitrat passierte in 3 von 8 Poliomyelitis-Affen.

Dagegen war eine Färbung der grauen Substanz des Rückenmarkes sowohl im praeparalytischen wie im paralytischen Stadium nachzuweisen. Gesunde Kontrolltiere zeigten dies Verhalten nicht. Die Gefässe der grauen Substanz waren also permeabler geworden.

Das Verhalten der Blut-Liquorschranke kann differentialdiagnostisch verwendet werden zur Unterscheidung von Encephalitis und Poliomyelitis einerseits, tuberkulöser und lymphocytärer Choriomeningitis anderseits.

Ob die Permeabilität hier auch therapeutisch von Bedeutung sein kann, müssen weitere Experimente lehren. Nach den bisherigen Kenntnissen käme eine Resistenzverminderung der Blut-Hirn(Rückenmark)schranke allenfalls in Betracht.

VII. Andere Erkrankungen des ZNS.

Ueber die Bedeutung der Permeabilität bei andern neurologischen Erkrankungen ist z. Z. noch wenig bekannt.

Bei multipler Sklerose soll die Schranke ein normales Verhalten zeigen. Dibbern und Ropers weisen eine besondere Bedeutung der albumino-kolloidalen Dissoziation zu, ohne dass aber eine Beziehung zur Permeabilität der Barriere zu erkennen wäre. Chacenko spricht von normalem Verhalten bei diffusen Sklerosen. Nach demselben Autor soll bei Syringomyelie der PQ erhöht sein.

Kroll und *Fedoroff* haben bei chronischer epidemischer Encephalitis besonders geringe Durchlässigkeit beobachtet, von Rhoden und verschiedene andere Autoren stellten übereinstimmend eine Resistenzvermehrung der Schranke bei Postencephalitikern fest.

Bremer macht interessante Angaben über die Schrankenfunktion bei funikulären Erkrankungen bei perniciöser Anämie. Als anatomisches Substrat dieser Erkrankungen und wohl auch der Störung der Permeabilität stellten sich geschädigte Kapillarbezirke heraus. Es zeigte sich aber, dass in allen daraufhin untersuchten Fällen von Perniciciosa die Permeabilität erhöht war, sogar in den Frühfällen konstant (6 Fälle). Es wurden Werte des PQ zwischen der untern Grenze der Norm und 2,73 angegeben (Deutsch, Bau-Prussak, Hauptmann, Bremer).

Ob nach Leberbehandlung die Permeabilität wieder normale Werte annimmt, ist noch nicht entschieden, auch nicht in Bezug auf die Fälle mit funikulärer Erkrankung.

VIII. Anhang:
Krankheiten aus dem Gebiete der Psychiatrie.

Anhangweise sei noch gesagt, dass bei einer Reihe von Krankheiten, die in das Gebiet der Psychiatrie gehören, die Schrankenfunktion gestört ist, so bei symptomatischen Psychosen, Krankheiten des Rückbildungsalters, Schizophrenie. Bei dieser Krankheit wurde von einer Reihe Autoren, wie z. B. von Rhoden, Walter, Nicolajew eine Herabsetzung der Permeabilität aufgedeckt. Ausserdem sind gerade bei diesem Leiden auch enge Beziehungen zu Veränderungen des RES dargestellt worden.

IX. Zusammenfassung.

1. Die Grundlagen der Permeabilität der hämatoencephalischen Barriere wurden auseinandergesetzt.
2. Eine Trennung in Blut-Liquor- und Blut-Hirnschranke wurde unterstützt.
3. Die Möglichkeiten einer Beeinflussung der Permeabilität wurden durchgangen.
4. Die klinische Bedeutung für die Nervenkrankheiten wurde dargestellt, soweit überhaupt Angaben in der Literatur einen Anhaltspunkt gaben.
5. Mir persönlich erscheint die Blut-Liquorschranke überwiegend für diagnostische Zwecke von Bedeutung zu sein. Eine Ausarbeitung der therapeutischen Beeinflussung der Blut-Hirnschranke halte ich für wichtig.
6. Da eine dauernde Schädigung des Schrankensubstrates nur bei bis jetzt unheilbaren Kranken für therapeutische Zwecke in Betracht kommen dürfte, wären vor allem die Methoden einer reversiblen Alteration der Barriere für klinische Zwecke auszubauen.

X. Fragestellungen.

1. Obwohl die Schranken an sich für gewisse Substanzen durchgängig sein können, ist damit doch noch nicht ein Uebertritt dieser Stoffe sichergestellt (z. B. Diphtherietoxin). Es ist hier fraglich, ob die Jonenladung in den verschiedenen Milieux allein das Nichtpassieren zu erklären vermag, oder ob noch andere Gründe gesucht werden müssen.
2. Eine theoretische Erklärung, wieso manche Medikamente sowohl die Blut-Liquor- wie die Blut-Hirnschranke passieren, obwohl die Affinität zu Nervensubstanz selbst und zu Liquor (man denke an die Farbstoffversuche) eine verschiedene ist, steht noch aus.
3. Da sogar kolloidale Substanzen die Blut-Hirnschranke überschreiten, ist eine medikamentöse Beeinflussung ohne Alteration der Barriere a priori anzunehmen. Wieweit diese durch Herabsetzung der Schranke noch gesteigert werden kann, ist bei den in Frage kommenden Nervenkrankheiten noch zu ermitteln.
4. Die Möglichkeit, dass bei einem Teil der Neuritiden eine Herabsetzung der Barriere pathogenetisch von Bedeutung ist, wäre zu überprüfen.
5. Es wäre noch abzuklären, worauf die Senkung des PQ bei intrakranieller Drucksteigerung zurückzuführen ist.
6. Da die Prüfung der Blut-Hirnschranke indirekt erfolgen muss (Symptome von Seiten des Nervensystems), wäre es auch in praktischer Hinsicht wichtig, zu wissen, in welchen Fällen eine gleichzeitige Beeinflussung von Blut-Hirn- und Blut-Liquorschranke erfolgt, um so die letztere als Kontrolle oder Test für die erstere verwenden zu können.

Es ist mir ein besonderes Vergnügen, Herrn Prof. R. Bing für die Ueberlassung des Themas, manche Anregungen und Ratschläge meinen besonderen Dank auszusprechen.

Literatur-Verzeichnis

Abkürzungen

B. L. S.	Blut-Liquor-Schranke
B. h. e.	Barrière hémato-encéphalique
L. c. sp.	Liquor cerebrospinalis
L. c. r.	Liquide céphalo-rhachidien
Z. N. S.	Zentralnervensystem
R. E. S.	Reticuloendotheliales System

Alpern, Féssako und Tchernikof: Die B. L. S. und das vegetative Nervensystem. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 82, 1936

Barison und Telatin: Studie sulla fisiopathologia del l. c. r. Comportamento della barriera emato-liquorale di fronte alla meningite assetica provocata. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Barbé etc.: Recherches biologiques sur la vitesse d'écoulement du L. c. r. et sur la perméabilité méningée. Revue neurologique 65, 1936

Berman und Kolik: Die haemato-encephalische Barriere bei chronischer Bleivergiftung. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Bickel: Le l. c. r. dans la méningite tuberculeuse de l'adulte. Schweiz. Arch. Neur. u. Psych. 12, 1923

Bing: Die Stauungspapille. Schweiz. Arch. Neur. u. Psych. 39, 1937

Blum: Verhalten der B. L. S. vor, während und nach der Malariatherapie bezw. Fieberbehandlung der progressiven Paralyse, Lues cerebri und Tabes. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 126, 1930

Bremer: Zentrales Nervensystem und perniciöse Anämie. Die Störungen der Blut-Liquorsperre. Ergebnisse der Inn. Med. 41, 1931

Brunelli: L'influenza dell'acido urico sulla permeabilità della b. e. e. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Castro: Blut-Liquorschranke und Bilirubin bei Ikterus. Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin 170, 1931

Cestan, Riser et Laborde: Les bases expérimentales du traitement intraventriculaire et intraméningé. Rev. Neurologique 1924 I

Dieselben: La perméabilité méningé n'est qu'un des modes de la perméabilité vasculaire. Contribution à l'étude de la b. h. e. Presse Médicale 1925. oct.

Chacenko: Ueber Permeabilitätsbestimmungen bei einigen zerebralen Erkrankungen. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 68, 1933

Colucci: Permeabilità della barriera centrale nella narcosi e nella intossicazione da ipnotici. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 79, 1936

Cunnings and Carmichael: The relationship between the sugar and urea contents of the blood and cerebrospinal fluid. Brain 57, 1934

Demme: Zur Permeabilität d. B. L. S. für korpusculäre Elemente. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 65, 1932

Dibbern und Ropers: Liquorbefunde bei multipler Sklerose. Deutsche Zeits. f. Nervenheilkunde 144, 1937

Disertori: Permeabilità de la barriera emato-liquorale al brom e circolazione del liquore. A proposito di un caso di idrocefalo interno bloccato per un tumore del cerveletto. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 77, 1935

Doerr und Kon: Die Wirkungen intracerebraler Toxininjektionen. Diphterietoxin. Zeits. für Hygiene 119, 1937

Dretler: Einfluss der Malariatherapie auf die Durchlässigkeit der cerebrospinalen Meningen bei progressiver Paralyse. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 63, 1932

Einstein: Die B. L. S. — Beitrag zum Problem der Permeabilität. Zeits. f. Klin. Med. 120, 1932

Flatau: Recherches expérimentales sur la perméabilité de la barrière nerveuse centrale. Rev. Neurol. 1926 II

Fleischhacker und Scheiderer: Kritischer Beitrag zur Permeabilitätsbestimmung der Meningen nach der Walterschen Brommethode. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 116, 1928

Friedemann und Elkeles: Weitere Untersuchungen über die Blut-Hirnschranke. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 64, 1932

Genoese: Diquilibri neuro-vegetativi, barriera protettrice e reazioni meningoencefaliche nella infanzia. — Pediatr. Riv. 42, 1934

Guttmann: Liquorentstehung, -resorption, -circulation etc. in: Handbuch der Neurologie v. Bumke u. Foerster 1936

Hald: Zur Permeabilität der Meningen, besonders Hexametylentetramin gegenüber. Arch. exp. Path. u. Parm. 64, 1910

Harmon and Krigsten: Tests for the Blood-C. N. S. Barrier in Experimental Poliomyelitis. Proc. Soc. Exp. Biologie and Medicine 36, II 1937

Haug: Untersuchungen über die Wirkung der Kurzwellen auf den L. c. sp., insbesondere auf die B. L. S. Monatss. Psych. u. Neur. 94, 1937

Hauptmann: Der Weg über den Liquor. Zeits. ges Neur. u. Psych. 102, 1926

Hertschikowa u. a.: Die Wirkung der Asphyxie auf die hämatoenc. Schranke. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 80, 1936

Hoff: Die Frage der Bedeutung der B. h. e. Med. Klinik 1933 I

Jezler: Die Takatasche Kolloidreaktion in Serum und Körperflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Störungen des Eiweisstoffwechsels der Leber. Zeits. Klin. Med. 114, 1930

Jorns: Zur Frage des Stoffaustausches zwischen Blut und Gehirn. Med. Klinik 32, 1936 I

Kafka: Liquorentstehung und Permeabilität. Deutsche Zeits. f. Nervenheilkunde 130, 1933

Kafka: Die Pathologie des Stoffwechsels zwischen dem Gehirn und dem übrigen Körper. Arch. f. Psych. 101, 1933

Kameyama: Beitrag zur Kenntnis der B. L. S. — Das R. E. S. und die B. L. S. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Kameyama: Beitrag zur Kenntnis der B. L. S. — Veränderungen bei experimentell erzeugtem Fieber. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Kant und Mann: Experimentelle Untersuchungen über die B. L. S. Arch. f. Psych. 85, 1928

Katzenelbogen: Statistische Arbeit über die Blut-Liquorschranke bei Epileptikern. Zentralblatt f. ges. Neur. u. Psych. 68, 1933

Kostyal: Einwirkung der Röntgenbestrahlung auf die Permeabilität der B. L. S. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 156, 1936

Koyama und Masakuni: Ueber die Durchlässigkeit der pathologischen cerebrospinalen Meningen für Farbstoffe. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 82, 1936

Kral u. a.: Zur Prüfung der meningealen Permeabilität mittels der Walterschen Brommethode. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 115, 1928

Kral: Zur Frage der Liquorgenese. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 122, 1929

Kroll und Fedoroff: Ueber den klinischen Wert der Walterschen Brommethode. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 122, 1929

Lennette and Hudson: Blood-C. N. S. Barrier in Experimental Poliomyelitis. Proc. Soc. Exp. Biologie and Medicine 34, No. 4, 1936

Mader: B. L. S. und Liquortherapie: Kinderärztliche Praxis 1937, Heft 1

Manca: La permeabilità de la barriera nervosa centrale alla chinina. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 76, 1935

Manoiloff und Friedemann: Ueber die Durchlässigkeit der B. L. S. für Nickelsalze. Arch. f. Psych. 99, 1933

Massermann: The blood-cerebrospinal fluid barrier. With special reference to the changes in general paralysis and in dementia praecox. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 1935, 76

Mercier: Ouabaine et perméabilité de la b. h. e. Epinephrine et perméabilité de la b. h. e. Compt. rend. Soc. séances de biol. 123, 1936

Mengoli: La permeabilità meningea al bromo ed alla antitossina difterica nel decorso della difterite. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 77, 1935

Navarro: Deux cas d'intoxication par gaz avec altération de la barrière ecto-mésodermique du cerveau. Schweiz. Arch. f. Neur. u. Psych. 14, 1924

Natansohn u. Nikitin: Ueber die Beeinflussbarkeit der B. L. S. durch Röntgenstrahlen. Strahlentherapie 53, 1935

Nicolajew, Tebelin und Osolin: Zur Reaktionslage des R. E. S. bei Geisteskranken, insbesondere Schizophrenen. Arch. f. Psych. 106, 1937

Obergard und Serafimow: Zur Permeabilitätsänderung durch Calciumchlorid u. a. Zentralblatt für ges. Neur. u. Psych. 74, 1935

Paulian: La perméabilité des méninges à l'arsenic dans la paralyse générale avant et après la malaria-thérapie. Ann. de Méd. 39, 1936

Paulian et Tatanesco: La perméabilité des méninges avant et après la vaccinothérapie dans la paralyse générale progressive, par rapports aux injections intramusculaires des sels pentavalants d'arsenic. Bull. Soc. Méd. Hôpit. Paris 51, 1935

Pincherle: Prova die Walter e permeabilità emato-liquorale nel lattante allo stato fisiologico. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 75, 1935

Piolti: Permeabilità delle meningi nella paralisi progressiva a vari ambocettori emolitici normali ed al complemento del siero di sangue. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 75, 1935

Piolti: Ancora sulla permeabilità delle meningi agli abocettori emolitici del sangue. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 75, 1935

Prados y Such: Die Bluthirnschranke und der experimentelle Krampfanfall. Arch. f. Psych. 105, 1936

von Rhoden: Ueber die diagnostische Bedeutung der Walterschen Permeabilitätsreaktion. Arch. f. Psych. 87, 1929

von Rhoden u. Mitarbeiter: Der Einfluss der Malariabehandlung auf das humorale Liquorsyndrom und die Permeabilität der B. L. S. Arch. f. Psych. 95, 1931

Roeder: Permeabilitätsstudien bei Liquorrhoe. Arch. f. Psych. 103, 1935

Riebeling: Ueber die therapeutische Beeinflussung von pathologischen Liquorveränderungen. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 145, 1933

Schaltenbrand, Wen Chao Ma u. Yu Lin Cheng: Zur Pathologie des Plexus chorioideus. Deutsche Zeits. f. Nervenheilk. 117, 1931

Schmid: Ein Beitrag zur Frage «Bluthirnschranke». Arch. f. Psych. 95, 1931

Schmid: Beitrag zur Frage der Bluthirnschranke. Arch. f. Psych. 102, 1934

Schönfeld u. Leipold: Die Verteilung und Ausscheidung innerlich und intravenös zugeführter körperfremder Stoffe im Zysternen- und Lumballiquor. Deutsche Med. Wochens. 51, 1928

Serafimow: Die Beeinflussung der B. L. S. durch Novocain. Zeits. ges. exp. Med. 96, 1935

Shachnoskaja: Die Durchlässigkeit der B. L. S. und Veränderungen im Blut bei experimenteller Benzinvergiftung. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 82, 1936

Spatz: Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen Z. N. S. und dem übrigen Körper. Arch. f. Psych. 101, 1933

Sprockhoff: Farbstoffübertritt in den Liquor unter dem Einfluss von Histamin. Deutsche Zeits. f. Nervenheilk. 137, 1935

Stern: La barrière h. e. dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques. Schweiz. Arch. f. Neur. 13, 1923

Stern et Gautier: Le liquide céphalorhachidien au point de vue de son rapport avec la circulation du sang et avec les éléments nerveuses de l'axe cérébrale. Schweiz. Arch. f. Neur. 8, 1921

Stern et Lokschina: Effet de la grossesse sur la fonction de la b. e. e. Compt. rend. Soc. biol. 98, 1927

— et Rosengolz: L'effet de la Tryponosomiase expérimentale sur .... Compt. rend. Soc. biol. 99, 1928

— et Kolpikow: L'influence de l'infection charbonneuse sur .... ebenda.

— Belkina et Zlatowierow: L'effet de la thyroidectomie et de la paprathyroidectomie sur .... ebenda.

— Kassil et Lokschina: L'effet de l'anaphylaxie sur .... ebenda.

— Kassil et Lokschina: L'effet du blocage de l'appareil réticulo, endothéliale sur .... ebenda.

— Kassil, Lokschina, Ronnel et Zeitlin: A propos du passage des anticorps du sang dans le liquide c. r.... ebenda.

Stern, Zeitlin et Gozman: L'influence des changements de la pression osmotique sur le fonctionnement de la b. e. e. Compt. rend. Soc. biol. 99, 1928

Stern, Romel et Guertschikowa: L'influence des changements du pH du sang sur.... ebenda.

Surat: Haemato-encephalische Sperre und Sympathisches Nervensystem, Zentralblatt ges. Neur. u. Psych. 78, 1936

Thiel: Untersuchungen des Kammerwassers und der Cerebrospinalflüssigkeit bei Erkrankungen des Z. N. S. Klin. Woch. 48, 1923

Tourraine, Gautier et Bourdeau: L'influence de l'alcool sur le passage de l'arsenic dans le l. c. r. Bull. Soc. franc. derm. et syph. 43, 1936

Vio: Einige Versuche über das Verhalten der h. e. Schranke gegenüber spezifischen Antikörpern. Klin. Woche 41, 1936

Vonkennel: Die Frage der Permeabilität der Meningen während und nach der Malariabehandlung. Arch. f. Derm. Syph. 155, 1928

Vonkennel: Die Permeabilität der Meningen, insbesondere bei der modernen Fiebertherapie. Deutsch. Arch. f. Klin. Med. 165, 1926

Walter: Eine Methode zur quantitativen Bestimmung der Permeabilität und die allgemeinen Grundlagen der normalen und krankhaft veränderten Permeabilität. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 95, 1925

Walter: Die Permeabilität der luetischen Erkrankungen. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 97, 1925

Walter: Die Permeabilität bei Erkrankungen des Rückbildungsalters. Zeits. ges. Neur. u. Psych. 99, 1925

— Die Blut-Hirn-Schranke. Zeits. ges Neur. u. Psych. 128, 1930. Fortschr. d. Neur. 7, 1935

— Die allgemeinen Grundlagen der Lehre vom Stoffaustausch zwischen Z. N. S. und dem übrigen Körper. Arch. f. Psych. 101, 1933

Weiss und Mitarbeiter: Die h. e. S. bei organischen Erkrankungen des Z. N. S. im frühen Kindesalter. — I Fetale Läsionen des Z. N. S. Zentralblatt ges. Neur. u. Psych 78, 1936

Wittenberg: Method to introduce larger amounts of arsphenamines into central nervous system. Amer. Journ. of Syph. 1933 July

Übersicht.

A. Allgemeiner Teil. Seite

I. Liquorproduktion 3
II. Liquorzirkulation 5
III. Der Schrankenbegriff — Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke . . . 6
IV. Permeabilität der Blutliquorschranke (B. L. S.) im Allgemeinen und für verschiedene Stoffe im Speziellen 7
V. Methoden der Permeabilitätsbestimmung 11
VI. Die Waltersche Brommethode und der Permeabilitätsquotient (PQ) . 11
VII. Einfluss von nicht auf das Schrankensubstrat einwirkenden Faktoren auf den PQ. 12
VIII. Faktoren, die auf Schrankensubstrat und PQ einen Einfluss haben. Therapeutische Anwendung dieser Momente 13
1. Alter und PQ 13
2. Plasmakolloidzustand des Blutes und PQ 13
3. Beeinflussung durch chemische Substanzen 14
4. Mechanische Methoden zur Alteration der B. L. S. 14
5. Aenderung des PQ durch Bakterientoxine 15
6. Der Einfluss der Temperatur auf die Permeabilität der B. L. S. . 15
7. Der Einfluss des osmotischen Druckes auf die B. L. S. 15
8. Der Einfluss der Wasserstoffionen-Konzentration des Blutes auf die Durchlässigkeit der B. L. S. 15
9. Anaphylaktischer Shock und B. L. S. 16
10. Retikuloendotheliales System (RES) und B. L. S. 16
11. Autonomes Nervensystem und B. L. S. 16
12. Innere Sekretion und B. L. S. 17
13. Der Einfluss anderer körpereigener Wirkstoffe auf die B. L. S. . 17
14. Bilirubin und B. L. S. 17
15. Narkose und Permeabilität der B. L. S. 18
16. Der Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Permeabilität der B. L. S. 18
IX. Verschiebung der Permeabilitätsverhältnisse der B. L. S. 19

Seite

X. Uebersicht der Möglichkeiten einer Alteration der Permeabilität . . 19
XI. Beeinflussung der Bluthirnschranke im speziellen 19
XII. Grundsätzliches zur Beeinflussung der Blutliquorschranke einerseits und der Bluthirnschranke anderseits 20

B. Spezieller Teil.

I. Intoxikationen 21
II. Meningitis 22
III. Angeborene Krankheiten des ZNS 22
IV. Metalues 23
V. Epilepsie 28
VI. Poliomyelitis 29
VII. Andere Erkrankungen des ZNS 31
VIII. ANHANG: Krankheiten aus dem Gebiete der Psychiatrie 31
IX. Zusammenfassung 32
X. Fragestellungen 32
Literaturverzeichnis 33